

CÍCERO DE ANDRADE URBAN

**EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMARA E DO
CORANTE VITAL PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO
CÂNCER DE MAMA**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.
Programa de Pós-Graduação em Clínica
Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi-
Torres**

**Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos
Ligocki Campos**

CURITIBA

2001

Urban, Cícero de Andrade

Eficácia da associação da linfocintigrafia na gama-câmara e do corante vital para identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama / Cícero de Andrade Urban. - Curitiba, 2001.

153 f.

Dissertação (mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Câncer de mama. 2. Linfonodo sentinela. I. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. I. Título.

Aos meus pais Lubomir e Vilma e à
minha esposa Linei, que com tanto
amor tem me ensinado a contemplar o
amanhecer de cada dia.

Ao Criador, pela inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. LUIZ FERNANDO BLEGGI-TORRES,

por orientar esta dissertação, pelo auxílio e apoio constantes em todos os passos de minha vida profissional.

Ao DR. CALIXTO ANTÔNIO HAKIM NETO,

ilustre patrono do ensino da Cirurgia Oncológica no Paraná, por minha formação e de tantos outros cirurgiões oncológicos brasileiros.

Aos DRS. RUBENS SILVEIRA DE LIMA, EDUARDO SCHÜNEMANN JÚNIOR e LUÍS MASSAKATZO NOMURA,

pela colaboração e apoio inestimáveis em todas as fases deste estudo e principalmente pelo convívio e amizade que nos une no ideal de servir aos pacientes com câncer.

Ao DR. AIRTON SEIGI YAMADA, à DRA. CRISTINA M. V. CARVALHO e à FÍSICA RITA M. TERUSSOLO,

pelo auxílio na elaboração do protocolo da Medicina Nuclear e realização e interpretação das linfocintigrafias em todos os pacientes deste estudo.

À DRA. LÚCIA DE NORONHA e à DRA. ELIZABETH SCHNEIDER GUGELMIM,
pela participação efetiva nos exames anatomopatológicos.

Às IRMÃS DE SÃO VICENTE DE PAULO DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS,

pelo apoio e suporte necessários ao êxito deste projeto.

Ao PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS,

coordenador da Pós-Graduação em Cirurgia, pela sua dedicação ao ensino da cirurgia e possibilidade de realizar esta complementação universitária.

Às PACIENTES,

que em um momento tão difícil na história das suas vidas, mesmo convivendo com o infortúnio do diagnóstico de uma doença grave e com a iminência da mutilação cirúrgica, ainda assim souberam ser solidárias com o próximo, colaborando para o progresso da ciência.

“A cirurgia das doenças malignas não é a cirurgia de órgãos, é da anatomia do sistema linfático.”

Lord Moynihan (1908).

“Nos campos da Anatomia e da Fisiologia, as glândulas linfáticas focais serão o primeiro e o mais freqüente sítio das metástases.”

J.H. Gray (1930).

“O estado do linfonodo sentinela, como base para uma nova classificação, pode ser um indicador prognóstico melhor do que os encontrados em outras classificações.”

R. Cabanas (1977).

“ O que aconteceu, de novo acontecerá; e o que se fez, de novo será feito: debaixo do sol não há nenhuma novidade.”

Eclesiastes 1,10.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS.....	xi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	xiii
RESUMO.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 ORIGENS DO CONCEITO DO LINFONODO SENTINELA.....	8
3.1.1 Histórico das Descobertas Científicas da Circulação Linfática.....	8
3.1.2 Histórico das Descobertas Científicas dos Linfáticos da Mama.....	12
3.1.3 Histórico do Conceito do Linfonodo Sentinela	15
3.2 MANEJO DA AXILA NO CÂNCER DE MAMA.....	18
3.3 LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	24
3.3.1 Corante Vital para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama...	24
3.3.2 Técnica Radioguiada com o Gama- <i>Probe</i> para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama.....	26
3.3.3 Combinação do Gama- <i>Probe</i> e do Corante Vital para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama.....	30
3.3.4 Segurança com a Técnica Radioguiada.....	32
3.3.5 Curva de Aprendizado com o Linfonodo Sentinela.....	33
3.3.6 Anatomia Patológica.....	35
3.3.7 Linfonodo Sentinela: da Evidência à Prática.....	40
4 PACIENTES E MÉTODO	44
4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	45
4.1.1 Critérios de Inclusão	45
4.1.2 Critérios de Exclusão.....	46
4.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	47

4.3 MÉTODO.....	48
4.3.1 Linfocintigrafia Pré-Operatória na Gama-Câmara.....	48
4.3.2 Corante Vital.....	51
4.3.3 Cirurgia do Linfonodo Sentinela.....	52
4.3.4 Anatomia Patológica.....	55
4.4 PROCESSAMENTO DOS DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	56
4.5 AVALIAÇÃO DA TÉCNICA.....	57
5 RESULTADOS.....	58
5.1 RESULTADOS DO PROJETO-PILOTO.....	59
5.2 CASUÍSTICA.....	60
5.3 PERFIL DAS PACIENTES.....	61
5.4 RESULTADOS DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA COM A ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMARA E DO CORANTE VITAL INTRA-OPERATÓRIO.....	63
5.4.1 Identificação do Linfonodo Sentinela.....	63
5.4.2 Resultados Comparativos entre o Linfonodo Sentinela e a Linfadenectomia Axilar.....	65
5.4.3 Efeitos Colaterais.....	67
6 DISCUSSÃO.....	68
6.1 VALIDADE INTERNA.....	69
6.1.1 Delineamento da Pesquisa.....	69
6.1.2 Ética.....	70
6.1.3 Casuística e Método	73
6.1.4 Discussão dos Resultados deste Projeto	74
6.1.4.1 Perfil das pacientes.....	74
6.1.4.2 Resultados na identificação do linfonodo sentinela.....	75
6.1.4.3 Resultados comparativos do linfonodo sentinela com a linfadenectomia axilar.....	76
6.1.4.4 Efeitos colaterais.....	77
6.2 DISCUSSÃO GERAL COM A LITERATURA.....	78
6.2.1 Esvaziamento Axilar e Linfonodo Sentinela.....	78

6.2.2 Dificuldades e Limitações da Técnica do Linfonodo Sentinela.....	80
6.2.3 Linfocintigrafia na Gama-Câmara Associada ao Corante Vital	86
6.2.3.1 Linfocintigrafia no câncer de mama.....	86
6.2.3.2 Radiofármacos.....	87
6.2.3.3 Segurança com a radioatividade.....	89
6.2.3.4 Corante vital.....	91
6.2.3.5 A linfocintigrafia na gama-câmara associada ao corante vital como alternativa ao corante vital isolado e ao gama- <i>probe</i> para identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama.....	91
7 CONCLUSÕES.....	96
REFERÊNCIAS.....	98
OBRAS CONSULTADAS.....	128
APÊNDICES.....	130
ANEXOS.....	133

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - RELAÇÃO ENTRE TAMANHO TUMORAL E COMPROMETIMENTO AXILAR NO CÂNCER DE MAMA T1a, T1b, T1c e T2.....	18
TABELA 2 - BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA COM O USO DO CORANTE VITAL ISOLADO.....	26
TABELA 3 - RESULTADOS COM A CIRURGIA RADIOGUIADA COM O GAMA-PROBE PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	30
TABELA 4 - RESULTADOS COM A ASSOCIAÇÃO DO GAMA-PROBE E DO CORANTE VITAL NA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	32
TABELA 5 - DOSE EFETIVA DE RADIAÇÃO EM EXAMES RADIOLÓGICOS E DE MEDICINA NUCLEAR QUE AS PACIENTES SÃO EXPOSTAS EM COMPARAÇÃO COM A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA..	33
TABELA 6 - RESULTADOS DO EXAME INTRA-OPERATÓRIO DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	37
TABELA 7 - MICROMETÁSTASES DETECTADAS NO LINFONODO SENTINELA PELA PELA IMUNOHISTOQUÍMICA.....	37
TABELA 8 - APLICAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DA LITERATURA PARA A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	43

TABELA 9 - CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS À ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA E DO CORANTE VITAL PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	62
TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DO TUMOR NAS PACIENTES SUBMETIDAS À ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA E DO CORANTE VITAL PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA.....	62
TABELA 11 - ÍNDICES DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA.....	63
TABELA 12 - NÚMERO DE LINFONODOS SENTINELAS IDENTIFICADOS NOS 53 TUMORES DE MAMA.....	65
TABELA 13 - RESULTADOS REFERENTES AO COMPROMETIMENTO METASTÁTICO DO LINFONODO SENTINELA E DOS DEMAIS LINFONODOS AXILARES.....	65
TABELA 14 - CONCORDÂNCIA ENTRE O LINFONODO SENTINELA IDENTIFICADO COM A TÉCNICA DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMARA ASSOCIADA AO CORANTE VITAL E A LINFADENECTOMIA AXILAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.....	66
TABELA 15 – PACIENTES COM LINFONODO SENTINELA FALSO-NEGATIVO.....	66

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE PUBLICAÇÕES INDEXADAS SOBRE A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA 1994-2000.....	42
GRÁFICO 2 – NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE MAMA T1 E T2 (UICC) – SERVIÇO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA - HNSG – CURITIBA –1978-1998.....	60
GRÁFICO 3 – FAIXA ETÁRIA DAS PACIENTES SUBMETIDAS À BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA ATRAVÉS DA ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMARA E DO CORANTE VITAL.....	61
GRÁFICO 4 - RELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO CRONOLÓGICA DAS PACIENTES E O TEMPO NECESSÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM A LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMERA.....	64

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÃO 1 - IMAGEM DO LINFONODO SENTINELA NA GAMA-CÂMARA NAS INCIDÊNCIAS ANTERIOR E LATERAL	49
ILUSTRAÇÃO 2 - ÁREAS DE PROJEÇÃO DO LINFONODO SENTINELA MARCADAS NA PELE APÓS A LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMARA.....	50
ILUSTRAÇÃO 3 - INJEÇÃO DO AZUL PATENTE 2% SUBDÉRMICO.....	51
ILUSTRAÇÃO 4 - LINFONODO SENTINELA LOCALIZADO DURANTE A CIRURGIA, LOGO ACIMA DA ÁREA DEMARCADA ("X" VERMELHO) PELA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA.....	53
ILUSTRAÇÃO 5 - PEÇA CIRÚRGICA DO LINFONODO SENTINELA NA GAMA- CÂMARA.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AC	- albumina marcada
ACUR	- acurácia
AM	- azul de metileno
AP	- azul patente
¹⁹⁸ Au	- ouro marcado com material radioativo
C	- central
CDIS	- carcinoma ductal in situ
CMF	- Ciclofosfamida 100 mg/m ² por via oral d1-d14, Metotrexate 40 mg/m ² intravenoso d1 + d8 e 5-Fluorouracil 600 mg/m ² intravenoso d1 + d8
CONG	- congelação
CS	- colóide sulfúrico
CSF	- colóide sulfúrico filtrado
CV	- corante vital
dp	- desvio-padrão
DX	- dextran
ESP	- especificidade
FN	- índice de falso negativo
Gy	- gray
HE	- hematoxilina-eosina
HNSG	- Hospital Nossa Senhora das Graças
ID	- identificação do linfonodo sentinela
IHQ	- imunohistoquímica
IMP	- imprint
IS	- isossulfan blue
IT	- intratumoral
kW	- kilowatt
LC	- linfocintigrafia pré-operatória
LS	- linfonodo sentinela
LS +	- linfonodo sentinela comprometido por metástase
LY	- lyphoscint

mCi	- mile Curie
MI	- drenagem para a mamária interna
MIN	- minutos
NC	- nanocolóide
nm	- nanômetro
NR	- não relatado
NSABBP	- <i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
Pap	- coloração de Papanicolaou.
PT	- peritumoral
QC	- quadrante central
QIE	- quadrante ífero-externo
QQII	- união de quadrantes inferiores
QQSS	- união de quadrantes superiores
QSE	- quadrante súpero-externo
RF	- radiofármaco
SA	- sub-areolar
SD	- subdérmico
TNM	- estadiamento TNM (UICC)
^{99m} Tc	- tecnécio
UICC	- União Internacional Contra o Câncer
VPN	- valor preditivo negativo
μm	- micrômetro
μSv	- micro sievert

RESUMO

O linfonodo sentinela é capaz de predizer o estado da axila no câncer de mama e evitar esvaziamentos axilares desnecessários. Entre as técnicas para identificação deste linfonodo, a associação do corante vital e do gama-*probe* é a que apresenta melhores resultados. Entretanto, o gama-*probe* tem custo elevado, o que limita a maior difusão da técnica nos países em desenvolvimento. O objetivo deste estudo, realizado nos Serviços de Cirurgia Oncológica, Medicina Nuclear e Anatomia Patológica do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, foi avaliar a eficácia de uma técnica inédita para identificação deste linfonodo no câncer de mama. No período de outubro de 1999 a agosto de 2001, foram incluídas 52 pacientes que concordaram em participar deste estudo prospectivo, descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa independente. Todas as pacientes eram portadoras de carcinomas mamários invasores, T1 e T2 (UICC) e axila negativa ao exame clínico. A idade variou de 33 a 88 anos (média=55,4 anos) e o tamanho tumoral entre 5 e 50 mm (média=18 mm). Uma hora antes da cirurgia, as pacientes foram submetidas à linfocintigrafia na gama-câmara (ELCINT 409, 1988, Haifa, Israel), com injeção subdérmica do ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio ou do ^{99m}Tc -fitato (0,4 ml, 0,8 μCi). A projeção do linfonodo sentinela, identificado na gama-câmara, era marcada na pele. No centro cirúrgico, após a indução da anestesia, injetava-se na sub-derme 1 ml do azul patente 2% (*Laboratoire Guerbert, Paris, France*). Nas pacientes em que o azul patente não identificou o linfonodo sentinela, era realizada amostragem axilar na área marcada pela linfocintigrafia pré-operatória. O linfonodo sentinela foi identificado em 98,1% das pacientes. Em quatro pacientes em que houve falha com o azul patente, o linfonodo sentinela foi identificado através da amostragem axilar auxiliada pela gama-câmara. Além disso, em uma paciente em que o houve falha da gama-câmara, o azul patente conseguiu identificá-lo. A acurácia do linfonodo sentinela foi de 94,1%, com índice de falso-negativo de 17,6%. Estes resultados foram comparáveis aos encontrados com o gama-*probe*, que possui custos mais elevados. Portanto, esta técnica pode ser uma alternativa acessível para identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama nos países em desenvolvimento.

ABSTRACT

Several reports have demonstrated the accurate prediction of axillary nodal status with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. A wide range of different techniques have been employed for lymphatic mapping. The association of blue dye and the probe seems to be the most reliable of them. However, the probe is an expensive technique, limiting for developing countries. The purpose of this analyses, performed from October 1999 to August 2001, in the Division of Surgical Oncology, Nuclear Medicine and Anatomic Pathology, Nossa Senhora das Graças Hospital, Curitiba, Brazil, was to determine the efficacy and viability of a new sentinel node technique in breast cancer. 52 consecutive patients were enrolled in this descriptive, prospective, review board-approved study after informed consent was obtained. Patients with clinical stage T1-2, N0, M0 invasive breast cancer were eligible. The median age was 56,4 years (range, 33 to 88 years). The median tumor size was 18 mm (range, 5 to 50 mm). All patients underwent sentinel node biopsy with preoperative sub-dermal radiotracer injection (^{99m}TC -atimonium sulfide in 40 patients and ^{99m}TC -fitate in 12 patients - 0,4 ml, 0,8 μCi) in gamma-camera, one hour before surgery (ELCINT 409, 1988, Haifa, Israel), and patent blue 2% (*Laboratoire Guerbert, Paris, France*) 1 ml sub-dermal intra-operative. The protocol specified if blue node were not found at surgery, then axillary sampling should be done in sentinel node projection designated by gamma-camera. Sentinel node were identified in 98,1% patients. In 4 patients the axillary sampling was supported by the gamma-camera only, due to failure of the blue dye technique. At the same time, the blue dye identified the sentinel node in one gamma-camera failure. Of the patients with sentinel node identified, 56,6% had only one sentinel node removed. Overall accuracy was 94,1% and false-negative rate 17,6%. These data support this technique as reliable for developing countries, with lower costs than the probe and similar results in sentinel node identification.

1 INTRODUÇÃO

O aumento na incidência e na mortalidade devido ao câncer de mama em todos os continentes o coloca em posição central como uma das prioridades na saúde pública mundial e explica os esforços da comunidade científica direcionados à esta doença. A cada ano surgem 1 milhão de casos novos desta doença no mundo e, além disso, ela é considerada a principal causa de óbito relacionado ao câncer nas mulheres (VERONESI; GOLDBIRSH; YARNOLD, 1995, p. 1243-1289; KEY; VERKASALO; BANKS, 2001, p. 133-140). No Brasil, de acordo com os registros de câncer de base populacional divulgados pelo Ministério da Saúde, a mama é a segunda localização oncológica primária, atrás apenas das neoplasias malignas de pele e também é a principal causa de óbito relacionado ao câncer no sexo feminino (INCA, 2001).

Após a consolidação da cirurgia conservadora como terapêutica de escolha nos estádios iniciais do câncer de mama, a grande controvérsia está voltada ao manejo da axila, responsável pela maior parte da morbidade associada às cirurgias mamárias (VERONESI et al., 1981, p. 6-11; FISHER et al., 1985a, p. 665-673; VERONESI et al., 1995, p. 1574-1579; FISHER et al., 1995, p. 1456-1461; MARIANI et al., 1998, p. 1156-1162). A linfadenectomia axilar está indicada para estadiamento e controle loco-regional da doença, pois a presença de metástases e o número de linfonodos comprometidos são os fatores prognósticos mais importantes, com influência direta nas decisões sobre a terapia adjuvante (DEES et al., 1997, p. 379-387; HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984; MUSTAFA et al., 1998, p. 562-569; GOLDBIRSH et al., 2001, p. 3817-3827). Por outro lado, apenas um terço das axilas não suspeitas no exame clínico contém metástases comprovadas ao exame anatomopatológico e as ressecções em bloco de linfonodos não comprometidos adicionam pouco ou nenhum benefício à terapêutica oncológica mamária (HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984). Devido a esse fato, foram realizadas várias tentativas para estadiamento do câncer de mama que pudessem prescindir da linfadenectomia axilar, mas nenhuma delas atingiu resultados satisfatórios (CRIPPA et al., 1998, p. 4-8; KANTER et al., 1999, p. 1459-1462; KUEHN et al., 2001, p. 698-703; NEWMAN et al., 2001, p. 313-318).

Recentemente vem ressurgindo o interesse em uma modalidade de diagnóstico cirúrgico pouco invasivo de metástases em linfonodos, descrita por GOULD *et al* (1960, p. 77-78) e CABANAS (1977, p. 456-466), para carcinomas de parótida e de pênis. Estes autores, em épocas diversas, denominaram-na como biópsia do linfonodo sentinela. Consiste na identificação e biópsia do primeiro linfonodo na drenagem linfática tumoral. Este linfonodo, quando comprometido por metástases, poderia indicar a necessidade de se prosseguir com as linfadenectomias radicais em bloco. No câncer de mama, a sua aplicação evitaria as linfadenectomias axilares desnecessários, pois demonstrou-se que os seus resultados coincidem, na maioria dos casos, com os resultados da axila.

As técnicas aceitas para identificação e biópsia do linfonodo sentinela são: corante vital, cirurgia radioguiada com o gama-*probe* e a combinação do corante vital com a cirurgia radioguiada com o gama-*probe* (o gama-*probe* é um contador de raios gama manual para uso intra-operatório). O corante vital isolado foi a primeira técnica utilizada no mapeamento linfático em Oncologia (CABANAS, 1977, p. 456-466; MORTON *et al.*, 1992, p. 392-399; MORTON; CHAN, 2000, p. 4-10). As suas principais vantagens são o baixo custo e a facilidade de acesso, mesmo fora dos grandes centros. As grandes dificuldades com esta técnica estão relacionadas aos índices variáveis de identificação do linfonodo sentinela e por não permitir o estudo completo da drenagem linfática tumoral.

A cirurgia radioguiada com o gama-*probe* requer a colaboração de equipe multidisciplinar maior do que com a técnica do corante vital, envolvendo, além dos cirurgiões e patologistas, também os médicos especialistas em Medicina Nuclear. Os resultados com esta técnica são superiores e mais homogêneos, quando comparados aos do corante vital isolado. A fase de aprendizado necessita de menor número de pacientes e também pode detectar o linfonodo sentinela fora da axila. Além disso, a técnica que envolve a associação do gama-*probe* com o corante vital, aumentou os índices de identificação do linfonodo sentinela em vários estudos, indicando que os métodos são complementares. Entretanto, o envolvimento do gama-*probe*, devido ao seu custo elevado, limita a sua acessibilidade nos países em desenvolvimento e dificulta a implantação e maior difusão dessa técnica.

O câncer de mama é um problema universal e os benefícios potenciais do linfonodo sentinela poderão ser estendidos a uma grande parcela das pacientes. Sendo assim, é necessário buscar alternativas que aliem índices seguros de identificação deste linfonodo, permitam estudar por completo a drenagem linfática tumoral, tenham baixo custo e facilidade de acesso aos diversos centros, inclusive nos países em desenvolvimento. Com a finalidade de avaliar a viabilidade e eficácia da utilização de uma técnica inédita, designada dentro destes princípios, é que realizou-se esta pesquisa, que consistiu em combinar a linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara e o corante vital no intra-operatório para localização e biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- A) avaliar a eficácia da linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara para identificação do linfonodo sentinela;
- B) avaliar a eficácia do corante vital em identificar o linfonodo sentinela no intra-operatório;
- C) avaliar se as técnicas da linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara e do corante vital são complementares para identificação do linfonodo sentinela;
- D) avaliar a acurácia do linfonodo sentinela encontrado com esta técnica em determinar o comprometimento da axila por metástases;
- E) comparar os resultados de identificação e de acurácia do linfonodo sentinela obtidos através da associação da linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara e do corante vital no intra-operatório, com os existentes na literatura com as técnicas do corante vital isolado, do gama-*probe* isolado e da combinação do gama-*probe* e do corante vital.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ORIGENS DO CONCEITO DO LINFONODO SENTINELA

3.1.1 Histórico das Descobertas Científicas da Circulação Linfática

A anatomia e a fisiologia do sistema linfático têm sido estudadas durante muitos séculos. Na Grécia Antiga já se havia observado a circulação linfática, como cordões lácteos no mesentério de animais, mas não se chegaram a conclusões importantes nesta fase inicial. Em 1622, Gasparo ASELLI¹, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 1-3), professor de Anatomia em Pavia, província sul de Milão, através da dissecação em cães, descreveu com riqueza de detalhes, pela primeira vez, a circulação linfática no mesentério destes animais. Ele acreditava que o fluxo linfático se dirigia ao fígado, onde transformar-se-ia em sangue. Seu trabalho não apenas foi o pioneiro nas ilustrações dos linfáticos, mas também o responsável pelas primeiras ilustrações médicas coloridas e de boa qualidade que se tem conhecimento. A publicação saiu em um pequeno livro *De Lactibus Sive Lacteis Venis*, quatro anos após a sua morte.

O verdadeiro fluxo da circulação linfática até a circulação sanguínea foi descoberto alguns anos mais tarde por Jean PECQUET², citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 3-4), nativo de Dieppe e que praticou a Medicina em vários lugares na França do século XVII. Em 1651, publicou um livro intitulado *Experimenta Nova Anatomica*, onde descreveu, a partir de suas dissecações em cães, o quilo, o ducto torácico e a terminação deste ducto na confluência das veias jugular interna e subclávia. Nesta mesma época, outros anatomistas começaram a se interessar nos

¹ASELLI, G. **De Lactibus Sive Lacteis Venis**. Milão: J. B. Bidellus, 1627.

²PECQUET, J. **New anatomical experiments**. Londres: O. Pulleyn, 1653.

linfáticos. Os escandinavos Olof RUDBECK³, de Uppsala e Thomas BARTHOLIN⁴, de Copenhague, estudaram a circulação linfática em animais e tentaram explicar as suas funções. RUDBECK³, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 4-5), em sua obra *Excercitatio Anatomica*, publicado em 1653, descreveu os vasos linfáticos em vários órgãos abdominais e também em outras partes do corpo. Concluiu que estes “vasos serosos” formavam um sistema especial no organismo, mas com função desconhecida. BARTHOLIN⁴, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 4), no mesmo ano, foi o primeiro a empregar o termo “linfático”, que acabou consagrado na literatura.

Anton NUCK⁵, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 5), publicou em 1692, último ano da sua vida, uma descrição detalhada dos linfáticos e dos linfonodos do útero. Foi o primeiro a utilizar a injeção do mercúrio para visualização de pequenos vasos linfáticos. Este avanço foi importante para a época, pois muitos anatomistas haviam injetado outras substâncias, que coravam bem os vasos de maior calibre, mas sem sucesso na delicada circulação linfática.

William HUNTER, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 5), com apenas 28 anos de idade, em 1746, determinou que a função dos linfáticos era de absorção e que esta se realizava em todo o corpo. Em sua escola de Anatomia, localizada na Windmill Street, em Londres, ele e seus pupilos William CRUIKSHANK, William HEWSON e o seu irmão John HUNTER, citados por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 5), no século XVIII, fundamentaram os modernos conhecimentos da anatomia e fisiologia linfática.

³ RUDBECK, O. *Nova excercitatio Anatomica: announcing the discovery of the lymphatics*, 1653. (Trad. para o inglês por A. E. NIELSEN). *Bull. Hist. Med.*, v. 11, p. 304, 1942.

⁴ BARTHOLIN, T. *Vasa lymphatica*. (Facsimile editado por V. MAAR). Copenhagen: Gyldendalske Boghandel, Nordisk Forlag, 1916.

⁵ NUCK, A. *Adenographia curiosa et uteri foeminei anatome nova*. Leyden: J. Luchtmans, 1692.

CRUIKSHANK⁶, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 5-6), publicou em 1786, a monografia *The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body*. Este trabalho foi o primeiro retrato, bem elaborado e amplo, da anatomia do sistema linfático no homem e das relações deste sistema com as diversas doenças. Criou seu próprio método para evidenciar os vasos linfáticos. Cada região anatômica a ser estudada era macerada e mantida na água até a putrefação. Com isso, o ar formado nos tecidos distendia os linfáticos que eram corados com injeções de mercúrio. A sua grande vivência clínica, através da observação dos edemas e das linfonodomegalias decorrentes de diversas infecções agudas e crônicas, serviram como base para melhor compreensão da fisiologia do sistema linfático. Em 1787, Paolo MASCAGNI⁷, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, P. 7), professor de Anatomia em Siena, na Itália, publicou seu atlas de anatomia linfática. Apesar do método de injeção ser similar ao de CRUIKSHANK⁶, conseguiu avançar ainda mais nos detalhes anatômicos, tornando-se o mais completo compêndio na época.

No século XIX, os conhecimentos da anatomia e da microscopia do sistema linfático tornaram-se próximos dos atuais. Marie Philibert Constant SAPPEY⁸, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, P. 7), professor de Anatomia em Paris, utilizando cadáveres putrefeitos e injetando mercúrio através de cânulas muito finas e delicadas, conseguiu delimitar o sistema linfático desde a superficialidade na derme, os canais linfáticos coletores mais largos e profundos, até atingir os linfonodos regionais. GEROTA⁹, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 9), em 1896, aprimorou esta técnica. Empregou o azul da Prússia, suspenso em turpentina e éter e injetou esta mistura, com baixa pressão, em tecidos de cadáveres frescos de recém-nascidos. Sua técnica foi adotada em Berlim, Breslau e Paris e grande parte do conhecimento atual da topografia dos linfáticos foram descobertos através dela.

⁶ CRUIKSHANK, W. C. **The anatomy of the absorbing vessels of the human body**. Londres: G. Nicol, 1786.

⁷ MASCAGNI, P. **Vasotum lymphaticorum corporis humani historia et ichonographia**. Siena: P. Carli, 1787.

⁸ SAPPEY, M. P. C. **Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux lymphatiques**. Paris: A. Delahaye et E. Lacroisnier, 1885.

⁹ GEROTA, D. Zur technik der lymphgefäßinjektion. **Anat. Anzeiger**, v. 12, p. 216, 1896.

A estrutura microscópica dos vasos linfáticos foi melhor compreendida através da descoberta de von RECKLINGHAUSEN¹⁰, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 9-10), em 1862, de que o endotélio linfático poderia ser corado de preto com o nitrato de prata. Foi possível, através dessa técnica, estabelecer as relações existentes entre os capilares linfáticos e sanguíneos. No entanto, ele acreditava que existiam comunicações abertas entre estes capilares, que poderiam ser visualizadas na microscopia óptica, por ele denominadas como *Saftkanälchen*. Estes achados não se confirmaram em estudos subseqüentes. NEUMANN¹¹, RANVIER¹² e MACCALLUM¹³, citados por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 10), provaram que estas *Saftkanälchen* eram ilusões de óptica e que os capilares linfáticos, de fato, possuíam uma camada única de endotélio completa, formando um sistema fechado.

O sistema linfático constitui a via acessória pela qual os líquidos podem fluir dos espaços intersticiais até o sangue e também transportar proteínas e grandes partículas que não conseguem ser removidas apenas pela absorção dos capilares, tais como células inteiras ou fragmentos celulares. Estudos de microscopia eletrônica comprovaram a grande capacidade dos vasos linfáticos alterarem sua permeabilidade para substâncias de vários tamanhos. As junções entre as células são ancoradas por finíssimos filamentos, que permitem que esta abertura se faça de menos de 10 nm (fechado) até mais de 500 nm (aberto). Esta última função, além de ser essencial para a homeostasia, também é para a resistência imunológica, pois o trânsito de partículas estranhas, vírus, bactérias, células neoplásicas ou dos seus fragmentos é direcionado dos vasos linfáticos até os seios medulares dos linfonodos. Estes seios são revestidos por grande número de macrófagos que, ao fagocitarem esses elementos, dão início à resposta imunológica celular e procuram impedir a sua disseminação geral por todo o organismo. Esta resposta é considerada essencial em Oncologia (KRAG, 1998, p. 951-1018).

¹⁰ RECKLINGHAUSEN, F. D. von. **Die lymphgefäße und ihre beziehung zum bidegewebe.** Berlin: A. Hirschwald, 1862.

¹¹ NEUMANN, I. **Zur kenntnis der lymphgefäße der haut.** Viena: W. Braumüller, 1873.

¹² RANVIER, L. Morphologie et développement des vaisseaux lymphatiques chez mamifères. **Arch. d'Anat. Micr.** Paris, v. 1, p. 69, 1897.

¹³ MACCALLUM, W. G. The relations between the lymphatics and the connetive tissue. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, v. 14, p. 1, 1903.

3.1.2 Histórico das Descobertas Científicas dos Linfáticos da Mama

No final do século XVIII, CRUIKSHANK⁶ e MASCAGNI⁷ descreveram as duas drenagens linfáticas principais da mama: torácica externa e torácica interna. A primeira drena a aréola, o tegumento e os túbulos lactíferos, em direção à axila. A segunda drena a porção posterior da mama, perfura os músculos peitorais e intercostais, junta-se ao plexo linfático do fígado e diafragma e segue em cada lado da artéria e veia mamária interna. A cadeia mamária interna foi caracterizada por CAMPER, citado por TANIS *et al* (2001, p. 400), médico alemão, em 1770. Na mesma época dessas descobertas, Henry François LE DRAN (1685-1770), citado por MORTON e CHAN (2000, p. 4-5), descreveu que a progressão do câncer de mama se dava através dos canais linfáticos até os linfonodos regionais e postulou que, dessa forma, a doença se tornaria sistêmica. Reconheceu o câncer de mama como uma doença localizada no início e que suas maiores chances de cura seriam antes que esta disseminação ocorresse para os linfonodos regionais.

SAPPEY⁸, em 1830, através da injeção de mercúrio nos canais linfáticos da mama, concluiu que esta circulação era centrípeta, drenando para o plexo subareolar e, em seguida, para a axila. ROUVIÈRE¹⁴ e GRANT, TABAH e ADAIR¹⁵, citados por TANIS *et al* (2001, p. 400), confirmaram estes resultados. Contudo, o conceito de SAPPEY⁸ é considerado incompleto. TURNER-WARWICK¹⁶, citado por TANIS *et al* (2001, p. 400), em 1950, com auto-radiografias de espécimes cirúrgicos realizadas após a injeção do ¹⁹⁸Au coloidal no parênquima mamário, cujo tamanho da partícula era de cerca de 5 nm, demonstraram que os linfonodos axilares ipsilaterais recebem mais de 75% da circulação linfática da mama. O restante se

¹⁴ ROUVIÈRE, H. **Anatomie des lymphatiques del'homme**. Paris: Masson et Cie., 1932.

¹⁵ GRANT, R. N.; TABAH, E. J.; ADAIR, F. E. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. **Surgery**, v. 33, p. 71, 1953.

¹⁶ TURNER-WARWICK, R. T. The lymphatics of the breast. **Brit. J. Surg.**, v. 46, p. 574, 1959.

dirigiria à cadeia mamária interna e esta drenagem, na maioria das vezes, ocorria de maneira direta, sem passar pelo plexo sub-areolar. HULTBORN *et al*¹⁷ e VENDRELL-TORNÉ *et al*¹⁸, citados por TANIS *et al* (2001, p. 400), chegaram a conclusões semelhantes. Talvez o fator de confusão nos estudos de SAPPEY⁸, ROUVIÈRE¹⁴ e GRANT, TABAH e ADAIR¹⁵, tenha sido o uso de cadáveres de fetos e crianças, onde as mamas não estão completamente desenvolvidas (HAGEENSEN *et al.*, 1972). As observações com radiofármacos na biópsia do linfonodo sentinela, também confirmaram que o canal linfático se dirige para axila, sem passar pelo plexo sub-areolar (TANIS *et al.*, 2001).

GROSSMANN¹⁹, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 310), definiu o número e a posição dos linfonodos axilares, sistematizando-os em quatro grupos distintos. Contudo, a classificação anatômica mais aceita é a de ROUVIÈRE¹⁴, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 310-312), que divide estes linfonodos em: mamários externos, escapulares, centrais, interpeitorais, veia axilar e subclaviculares. Na prática, as marcações dos níveis de BERG²⁰, citado por HAAGENSEN *et al* (1972, p. 313-314), tornaram-se clássicas em Cirurgia Oncológica mamária. Este autor, em 1955, estabeleceu três níveis na axila: nível I (linfonodos laterais e inferiores ao músculo peitoral menor); nível II (linfonodos abaixo do músculo peitoral menor) e nível III (linfonodos mediais e superiores ao músculo peitoral menor). As metástases do câncer de mama deveriam seguir do nível I ao III, na medida em que a doença progredisse. Algumas críticas metodológicas foram feitas por HAAGENSEN *et al* (1972) ao seu trabalho. Segundo estes autores, houve nele três importantes omissões: (1) não esclarecimento do

¹⁷ HULTBORN, K. A.; LARSSON, L. G.; RAGNHULT, I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU¹³⁸. **Acta. Radiol.**, v. 43, p. 52, 1955.

¹⁸ VENDRELL-TORNÉ, E.; SETOAIN-QUINQUER, J.; DOMENECH-TORNE, F. M. Study of the normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. **J. Nucl. Med.**, v. 11, p. 801-805, 1972.

¹⁹ GROSSMANN, F. **Ueber die axillaren lymphdrüsen**. Berlim: C. Vogt, 1896.

²⁰ BERG, J. M. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. **Cancer**, v. 8, p. 776, 1955.

método empregado para separar os três níveis pelos patologistas; (2) falta da informação de como os cirurgiões marcaram os espécimes durante a cirurgia; (3) não foi relatado o número de linfonodos encontrados em cada espécime. Apesar destas críticas, esta marcação popularizou-se pela simplicidade e comprovação do seu valor prognóstico no câncer de mama (VERONESI et al., 1993, p. 224-228).

Outras cadeias linfáticas, que são sítios menos freqüentes de drenagem, também foram estudadas, tais como os linfonodos inter-peitorais ou de intervalo, descritos por GROSSMANN¹⁹ e ROTTER²¹ e os linfonodos intraparenquimatosos (intramamários), observados por CRUIKSHANK⁶ e GEROTA⁹. MORNARD²², citado por TANIS et al (2001, p. 400), descreveu a drenagem linfática ocasional da mama para a região supra-clavicular. A drenagem subcutânea para a axila contra-lateral acontece apenas quando os linfáticos axilares homolaterais estão bloqueados pelo crescimento tumoral, cirurgia axilar ou radioterapia prévia na axila. Este bloqueio do fluxo linfático também pode redirecionar este fluxo de maneira retrógrada para o fígado, através da cadeia mamária interna (TANIS et al., 2001, p. 399-409). Os linfonodos intercostais posteriores, raramente recebem a circulação linfática da mama, assim como os intercostais anteriores, descritos por CAPLAN²³, citado por TANIS et al (2001, p. 400).

Todos estes conhecimentos do sistema linfático ressurgiram fortalecidos, como as bases fundamentais para a compreensão e o desenvolvimento do moderno conceito do linfonodo sentinela.

²¹ ROTTER, J. Zur topographie des mammarkarzinoms. *Arch. f Klin. Chir.*, v. 58, p. 346, 1899.

²² MORNARD, P. Étude anatomique des lymphatiques de la mammelle, au point de vue d l' extension lymphatique des cancers. *Rev. Chir.*, v. 51, p. 462, 1916.

²³ CAPLAN, I. Révision anatomique du système lymphatique de la glande mammaire (a propos 200 cas). *Bull. Assoc. Anat. (Nancy)*, v. 59, p. 121-137, 1975.

3.1.3 Histórico do Conceito do Linfonodo Sentinela

O mapeamento dos linfonodos foi observado pela primeira vez durante uma cirurgia por BRAITHWAITE (1914, p. 7-26). Este cirurgião, ao operar um paciente com apendicite aguda, encontrou os linfonodos íleocecais escurecidos e os canais linfáticos provenientes destes linfonodos corados da mesma forma, permitindo a visualização direta da drenagem linfática. Concluiu que o quadro infeccioso deveria seguir esta trajetória traçada pelos canais linfáticos. Durante muitos anos, estimulado por estas observações preliminares, estudou a anatomia e fisiologia linfática. Injetou corante vital em gatos e em seres humanos, demonstrando os vários caminhos da circulação linfática. Definiu os linfonodos, no seu sítio de drenagem, como “glândulas sentinelas” (KRAG, 1998, p. 951-1018).

GRAY²⁴, citado por KRAG (1998, p. 967-968), pesquisou, na década de 30, a anatomia e fisiologia do sistema linfático, utilizando a linfografia indireta através da injeção de dióxido de tório coloidal em espécimes cirúrgicos frescos. Entre os resultados dos seus diversos estudos, relevantes para o conceito do linfonodo sentinela foram as observações de que alguns linfonodos focais poderiam ser os primeiros e mais freqüentes sítios de comprometimento por metástases.

Nas décadas de 50 e 60 diversos estudos linfáticos foram realizados em animais e em seres humanos com a aplicação de corantes vitais e linfografias, isolados ou em combinação, em tumores gastrointestinais, pulmão, testículo, pênis e mama. Os seus resultados levaram a conclusões semelhantes de que a drenagem linfática tumoral se dirigia para linfonodos específicos, denominados como primários ou secundários, conforme a relação de proximidade com os tumores. Reconheceram também a existência de variações individuais nesta circulação, que poderiam ter implicações práticas importantes na Cirurgia Oncológica. Estas deveriam ser bem evidenciadas e ressecadas na sua totalidade, na tentativa de diminuir as recorrências locais (KRAG, 1998, p. 951-1018).

²⁴GRAY, J. H. The relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. **Brit. J. Surg.**, v. 26, p. 462-495, 1938.

A biópsia do primeiro linfonodo proveniente do tumor primário, como método diagnóstico auxiliar para decisão intra-operatória do esvaziamento linfático radical, foi aplicada pela primeira vez no *Washington Hospital Center*, por GOULD *et al* (1960, p. 77-78). Estes autores propuseram a excisão de rotina deste linfonodo, já denominado como sentinela, durante a parotidectomia total para tratamento do carcinoma de parótida. Definiram o local deste linfonodo na junção da veia facial anterior e posterior. O exame anatomopatológico de congelação serviria como parâmetro para decidir, durante o mesmo ato cirúrgico, sobre a linfadenectomia cervical radical nestes casos.

No câncer de mama, com o emprego de corantes vitais injetados no parênquima mamário, ficou evidenciado que a drenagem linfática convergia para um canal linfático único, que se direcionava para a axila e poderia ter localização variável. Mesmo com injeções intradérmicas do corante vital, descobriu-se que esta drenagem não se fazia pela derme, mas através do parênquima mamário, em direção à axila (HALSELL *et al.*, 1965, p. 221-226). Além disso, VOGT-HOERNER e CONTESSO (1968, p. 37-42) analisando 73 pacientes com metástases axilares únicas, tratadas no *Institut Gustave Roussy*, em Paris, entre 1954 e 1961, observaram que o primeiro linfonodo metastático do câncer de mama esteve localizado, na maioria dos casos (32,8%), na região central da axila.

HAAGENSEN *et al* (1972, p. 307-9) injetavam o corante vital na região sub-areolar da mama cerca de 18 horas antes das mastectomias radicais, com o objetivo de evidenciar os canais linfáticos e linfonodos para que fossem ressecados com segurança durante as cirurgias. Observaram que, em alguns casos, esta drenagem linfática era de tal forma superficial, que caso o retalho fosse um pouco mais espesso, correr-se-ia o risco de não ressecá-la por completo. A utilidade do corante vital seria para orientar melhor os cirurgiões na radicalidade cirúrgica. Um comentário interessante destes autores, desestimulava o uso das linfangiografias, devido às suas dificuldades técnicas e pelo risco de disseminar êmbolos neoplásicos durante a sua realização.

Ramón CABANAS, (1977, p. 456-466), na década de 70, despertou novamente o interesse em estudar a drenagem linfática nas neoplasias malignas com o objetivo de encontrar uma maneira de definir com precisão a necessidade

das linfadenectomias radicais. Seu trabalho envolveu 250 linfangiografias, realizadas entre 1965 e 1968, com vários tipos de tumores, incluindo pênis, testículo, mama, melanoma, ânus, reto e linfomas. Entretanto, foi nos casos de câncer de pênis, em que observou que, quando o corante era injetado no dorso do pênis, opacificava uma cadeia limitada de linfonodos, localizada superficialmente na região inguinal. Representou, dessa forma, a evidência de um centro primário específico de drenagem linfática, denominado então como linfonodo sentinela. Com isso, recomendou que fosse realizada a biópsia bilateral do mesmo na região inguinal e apenas se houvesse comprometimento destes linfonodos por metástases, é que dever-se-ia prosseguir com a linfadenectomia inguinal radical. Este estudo foi apresentado pela primeira vez em 1969, na forma de tese de graduação, na *Universidad Nacional de Asunción Facultad de Ciencias Medicas*, no Paraguai. Em 1976, teve destaque na reunião da *Society of Surgical Oncology*, em Nova York e, no ano seguinte, seus resultados foram publicados na revista *Cancer* e divulgados em todo o mundo. O seu maior mérito, contudo, foi descrever os princípios para o entendimento desse conceito em Cirurgia Oncológica e estabelecer uma base racional para o seu uso no futuro.

MORTON *et al* (1992, p. 392-399), do *John Wayne Cancer Institute*, em Los Angeles, foram os responsáveis pela recente divulgação mundial da técnica, através da sua aplicação no melanoma. No seu estudo clínico, documentaram os resultados preliminares com a cirurgia do linfonodo sentinela em 223 pacientes com melanoma e com linfonodos regionais clinicamente negativos. O linfonodo sentinela foi identificado através da injeção de corante vital em 82% dos pacientes, com índice de falso negativo de 1%, comparando-se com os resultados das linfadenectomias. Após a publicação destes dados iniciais, uma série de outros estudos validaram a técnica, que hoje é aceita na prática com o melanoma (PIJPERS *et al.*, 1997, p. 788-793; KAPTEIJN *et al.*, 1997, p. 362-366; LENISA *et al.*, 1999, p. 69-74; GENNARI *et al.*, 1999, p. 19-25; ESSNER *et al.*, 1999, p. 442-449; WAGNER *et al.*, 2000, p. 453-462; CHAN *et al.*, 2000, p. 16-23; ESSNER *et al.*, 2000, p. 26-31; PORTER *et al.*, 2000, p. 306-311; COCHRAN *et al.*, 2000, p. 236-241; MCMASTERS *et al.*, 2001c, p. 2851-2855).

3.2 MANEJO DA AXILA NO CÂNCER DE MAMA

Algumas considerações devem ser feitas antes de se indicar a cirurgia axilar:

(1) Qual é a incidência de metástases axilares no câncer de mama? (2) Qual é a importância da linfadenectomia axilar para o controle loco-regional da doença? (3) Qual é o seu benefício para a sobrevida global e livre de doença? (4) Qual é o seu valor no estabelecimento do prognóstico? (5) O quanto a informação proveniente da axila terá influência na escolha do tratamento adjuvante? (6) Quais são os principais efeitos colaterais desta cirurgia? (HENDERSON; PATEK, 1998, p. 261-288).

A maioria das pacientes com câncer de mama T1 e T2 não apresentam metástases axilares (TABELA 1) (UICC, 1998, p. 128-136). Na maior série da literatura, com 24.740 pacientes com câncer de mama, a incidência global de metástases axilares foi de 46% (CARTER et al., 1989, p. 181-187). No Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG, entre os 824 tumores de mama T1 e T2 operados entre 1978 e 1998, 454 (55%) não tinham envolvimento axilar (URBAN et al., 2001, p. 216-222).

TABELA 1 - RELAÇÃO ENTRE TAMANHO TUMORAL E COMPROMETIMENTO AXILAR NO CÂNCER DE MAMA T1a, T1b, T1c e T2 (UICC)

AUTOR	ANO	N	T1a (%)	T1b (%)	T1c (%)	T2 (%)
Silverstein	1994	939	3	17	32	44
McGee	1996	2710	12,2	23,2	32,9	53,6
White	1996	931	9,8	19,4	-	-
Giuliano	1996	259	10	13	30	-
Whitten	1997	82	4	-	-	-
Port	1997	247	7,4	14,5	-	-
Dees	1997	307	8	10	28	52
Pandelidis	1997	455	3,7	11,7	20	32,1
Greco	2000b	260	20	17,4	23,5	-
Lagares-Garcia	2000	423	3	13	25	-
Rivadeneira	2000	919	16	18,4	-	-
Brenin	2001	1416	11	15	29	-
Urban	2001	523	-	-	-	49
Total e média (dp)		9471	9 (dp=5,3)	15,7 (dp=3,8)	27,5 (dp=4,4)	46,1 (dp=8,6)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTA: Dados trabalhados pelo autor.

Não há como prever o estado da axila antes da cirurgia. (LIN et al., 1993, p. 1536-1544; HAFFTY et al., 1997, p. 691-700; PARMIGIANI et al., 1999, p. 1465-1473). O exame clínico apresenta cerca de 30% de falso-negativo (RECHT; HOULIHAN, 1995, p. 1491-1512; PETREK; BLACKWOOD, 1995, p. 259-323;

DENT, 1996, p. 1125-1127). Outros exames complementares também não conseguiram obter resultados seguros (CRIPPA et al., 1998, p. 4-8; LUINI et al., 1999, p. 63-70; KANTER et al., 1999, p. 1459-1462; KUEHN et al., 2001, p. 698-703; GRECO et al., 2001 p. 630-635). Além disso, apesar da proporcionalidade entre o tamanho tumoral, a presença de invasão linfática e vascular e os índices de comprometimento axilar, a variabilidade destes dados não permitiu sua aplicação na prática (SILVERSTEIN; SKINNER; LOMIS, 2001, P. 767-772) (vide TABELA 1).

A linfadenectomia axilar completa proporciona o melhor controle loco-regional da axila no câncer de mama. Com este tratamento, o índice de recorrência local pode variar de 1 a 3%, em comparação com 19 a 21%, quando não é realizada (RECHT; HOULIHAN, 1995, p. 1491-1512; PETREK; BLACKWOOD, 1995, p. 259-323; NEWMAN et al., 2000, p. 252-256; BOER et al., 2001, p. 118-122).

A linfadenectomia axilar propicia benefícios terapêuticos mínimos ou nulos para sobrevida das pacientes com axila negativa no exame clínico. O estudo do Guy's Hospital de Londres, iniciado em 1961 e conduzido por Sir Hedley ATKINS (1972, p. 423-429), foi o primeiro ensaio clínico em cirurgia conservadora de mama. Comparou os resultados da mastectomia radical com os da excisão ampla tumoral, sem linfadenectomia axilar. A radioterapia adjuvante foi realizada em ambos os grupos, mas com técnicas diferentes. O primeiro foi tratado com um aparelho de radioterapia de 300 KW irradiando a região supra-clavicular, cadeia mamária interna e axila, com dose total de 25-27 Gy. Aquele que foi submetido apenas à excisão ampla do tumor, recebeu tratamento semelhante ao anterior, com a complementação de 35-38 Gy na mama, feita através de acelerador linear de 6 MeV. Assim, este último grupo, além de não ter esvaziado a axila, recebeu dose de radioterapia considerada insuficiente para cirurgia conservadora. Isto resultou em um número maior de recidivas locais e também na piora na sobrevida global. Contudo, no estágio clínico I (UICC, 1998, p. 128-136), a sobrevida global em 10 anos foi de 80%, semelhante em ambos os grupos testados. Estes últimos resultados surpreenderam a comunidade científica na época, iniciando-se uma série de questionamentos sobre o papel da cirurgia radical e das linfadenectomias axilares para sobrevida nos estádios iniciais do câncer de mama (FENTIMAN, 1999, p. 5-8).

O NSABBP-B04 foi iniciado dez anos após o estudo do Guy's Hospital de Londres. Comparou dois tipos de tratamento e recrutou tanto pacientes com axila negativa quanto aquelas com axila comprometida no exame clínico. Foram randomizadas para que um grupo fosse submetido à mastectomia radical à Halsted e o outro à mastectomia simples, sem linfadenectomia axilar. Contudo, mesmo neste último grupo, cerca de 30% das pacientes acabaram tendo alguns dos linfonodos axilares inadvertidamente ressecados junto com a mama e que foram encontrados pelos patologistas nas peças cirúrgicas. Apenas as pacientes com axila comprometida no exame clínico pré-operatório e que foram selecionadas para mastectomia simples, receberam radioterapia complementar na axila. Após 14 anos de seguimento, a recorrência axilar nas pacientes não tratadas foi de 21%, mas os índices de sobrevida foram semelhantes em todos os grupos, apesar das diferentes formas de tratamento axilar. O tempo para que essa recorrência se tornasse aparente na clínica em alguns casos foi tão prolongado, que as pacientes foram a óbito devido às metástases à distância antes de mesmo de apresentarem doença axilar detectável. A partir destes resultados, confirmou-se a hipótese de que a disseminação linfática e vascular ocorrem de maneira independente (FISHER et al., 1985b, p. 674-681).

GRECO *et al* (2000a, p. 1-7), em estudo de coorte prospectivo, com 401 pacientes submetidas à cirurgia oncológica mamária sem linfadenectomia axilar e com seguimento médio de 5 anos, encontraram 6,7% de recidivas locais e 11% à distância. As pacientes com T1a e T1b apresentaram 2% e 1,7% de recidivas locais, respectivamente (UICC, 1998, p. 128-136). Estes índices foram maiores em T1c (10%) e T2 (18%). As metástases à distância também foram menores no grupo T1a e T1b (<6%), aumentando para 15% em T1c e 34% em T2. A indicação do tratamento adjuvante foi baseada em parâmetros anatomopatológicos e biológicos existentes no tumor primário. A linfadenectomia axilar tardia nas recidivas locais não apresentou dificuldades técnicas adicionais, pois o diagnóstico destas foi precoce, através de seguimento próximo, a cada dois meses. Concluíram que a linfadenectomia axilar nas pacientes com tumores T1a e T1b, com axila negativa ao exame clínico, teve utilidade mínima ou inexistente. Estes resultados, contudo, necessitam de comprovação com outros estudos adicionais.

Existem pacientes em que a linfadenectomia axilar pode contribuir para aumentar a sobrevida, apesar que o conceito da dominância do padrão linfático de disseminação no câncer de mama, proposto por HALSTED (1895, p. 1894-1895), tenha sido abandonado para tumores invasivos. Estudos em pacientes com axila positiva, submetidas à mastectomia radical, sem tratamento adjuvante, encontraram 25-30% de sobrevida em 20 anos (ADAIR et al., 1974, p. 1145-1150; BRINKLEY; HAYBITTLE, 1975, p. 95-98; FENTIMAN; CUZICK; MILLIS, 1984, p. 1108-1112). Um ensaio clínico com 658 pacientes, com axila negativa ao exame clínico, tratadas aleatoriamente com setorectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia mamária ou setorectomia isolada com irradiação da mama e da axila, demonstrou em 5 anos de acompanhamento, resultados para sobrevida favoráveis à cirurgia axilar (CABANES et al., 1992, p. 1245-1248). Embora parte deste benefício possa ser explicado pela administração da quimioterapia adjuvante nas pacientes com linfonodos positivos na histologia, portanto aplicada apenas no grupo do esvaziamento axilar, esta diferença foi muito evidente para ser explicada somente pelos efeitos da quimioterapia isolada. Em uma revisão do *National Cancer Data Base* do *American College of Surgeons*, com 547.847 pacientes com câncer de mama, em estádios clínicos I e II, evidenciou-se piora da sobrevida em 10 anos quando a linfadenectomia axilar foi omitida (BLAND et al., 1999, p. 586-595). Além disso, uma metanálise também demonstrou resultados semelhantes (ORR, 1999, p. 109-116). No entanto, devido às limitações importantes na seleção dos estudos, esta metanálise acabou não solucionando esta questão terapêutica, que permanece indefinida (MORROW, 1999, p. 17-18).

O comprometimento dos linfonodos axilares é o mais importante fator prognóstico para a recorrência local e à distância e também para a sobrevida a longo prazo no câncer de mama. As metástases axilares diminuem a sobrevida em 5 anos em aproximadamente 40%, quando comparadas às pacientes com axila negativa (RECHT; HOULIHAN, 1995, p. 1491-1512; PETREK; BLACKWOOD, 1995, p. 259-323; QUIET et al., 1996, p. 3105-3111; HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984; LUINI et al., 1999, p. 63-70).

VERONESI *et al* (1993, p. 224-228), estudaram 777 pacientes submetidas à cirurgia completa da axila e acompanhadas durante um período médio de 60 meses. Demonstraram, através de análise multivariada, que a presença de metástases individualizadas pelos níveis de BERG²⁰ é superior, como fator prognóstico, ao número de linfonodos envolvidos. Com isso, pode ser questionável a recomendação de alguns autores de que 10 linfonodos ressecados na axila sejam suficientes para atingir a representatividade adequada como prognóstico (GERVASONI *et al.*, 2000, p. 278-283). Mesmo o esvaziamento dos níveis I e II de BERG²⁰, que permite acurácia de cerca de 95% na identificação das metástases axilares, pode deixar para trás metástases no nível III em 14 a 24% das pacientes (KISSIN *et al.*, 1982, p. 1210-1212; PIGOTT *et al.*, 1984, p. 255-259; VERONESI *et al.*, 1987, p. 682-687; VERONESI *et al.*, 1990, p. 127-133). A linfadenectomia axilar, uma vez indicada e com base nestas evidências apresentadas, deve ser feita nos três níveis, pois os seus dados para o prognóstico ainda não foram substituídos por nenhum outro marcador tumoral (VERONESI, 1999, p. 1-2; RAMPAL *et al.*, 2001b, p. 229-238).

A indicação da quimioterapia adjuvante, associada ou não à hormonioterapia, é para todas as pacientes com tumores invasivos medindo 1 cm ou mais em seu maior diâmetro (EBCTCG, 1998a, p. 930-942; EBCTCG, 1998b, p. 1461-1467; HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984; EIFEL *et al.*, 2001, p. 979-989; FISHER *et al.*, 2001, p. 112-120; BUCHOLZ *et al.*, 2001, p. 2240-2246; COLE *et al.*, 2001, p. 277-286; GOLDBIRSCH *et al.*, 2001, p. 3817-3827). Devido a isso, alguns autores questionam sobre a necessidade de se determinar o estado da axila nesses casos. Por outro lado, mesmo para essas pacientes, apesar do estado da axila não ser útil para a indicação da quimioterapia adjuvante, ele poderá modificar o esquema a ser empregado, tanto na pré quanto na pós-menopausa (HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984). Os regimes baseados nos antraciclínicos apresentam respostas globais discretamente superiores ao CMF clássico de BONADONNA *et al* (1976, p. 405-410). Quando existem mais do que três linfonodos positivos, este benefício passa a ser mais evidente, comprovando o papel da linfadenectomia axilar também na seleção do tratamento quimioterápico (BONADONNA; ZAMBETTI; VALAGUSSA, 1995, p. 545-547; EBCTCG, 1998a, p. 930-942; KERAMOPOULLOS *et al.*, 2000, p. 17-22).

A morbidade da linfadenectomia axilar deve ser analisada em conjunto com as suas indicações. O linfedema é uma das complicações mais importantes, com uma incidência média de 26%. O risco é proporcional à extensão da linfadenectomia axilar, aumenta ao longo do tempo ou quando se acrescenta radioterapia (ERICKSON et al., 2001). Além dos efeitos psicológicos associados à sua presença, predispõe a celulites locais de repetição, algumas vezes de difícil resolução (RECHT; HOULIHAN, 1995, p. 1491-1512; PETREK; BLACKWOOD, 1995, p. 259-323; PAIN; PURUSHOTHAM, 2000, p. 1128-1141; DUFF et al., 2001, p. 114-117; VERVERS et al., 2001, p. 991-999; ERICKSON et al., 2001, p. 96-111). Entretanto, sua consequência mais grave e rara, é o linfangiossarcoma ou síndrome de Stewart-Treves. Outras complicações são as neuropatias, restrições na mobilização do braço, seromas, hematomas e infecção de ferida cirúrgica (LIN et al., 1993, p. 1536-1544; RECHT; HOULIHAN, 1995, p. 1491-1512; PETREK; BLACKWOOD, 1995, p. 259-323; TASMUTH; VONSMITTEN; KALSO, 1996, p. 2024-2031; VELANOVICH; SZYMANSKI, 1999, p. 184-187).

Apesar do valor incerto da linfadenectomia axilar para a sobrevida no câncer de mama e dos seus efeitos colaterais importantes, ela influencia diretamente na indicação e na escolha do tratamento adjuvante. Quando analisados todos estes fatores, eles suportam a conclusão de que as informações provenientes dos linfonodos axilares continuam fundamentais para as decisões terapêuticas no câncer de mama.

3.3 LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

3.3.1 Corante Vital para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama

O uso do corante vital para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama começou a ser estudado em outubro de 1991, no *John Wayne Cancer Institute*, pioneiro com a técnica do linfonodo sentinela no melanoma. GIULIANO *et al* (1994, p. 391-401) selecionaram 174 pacientes com tumores de mama T1, T2 e T3, independente do comprometimento da axila. Excluíram deste grupo apenas as pacientes com cirurgia axilar prévia. Injetaram entre 0,5 e 10 ml do corante vital isossulfan blue ao redor do tumor primário e intratumoral ou ao redor da cavidade da biópsia prévia na mama. Conseguiram identificar o linfonodo sentinela em 65% dos casos (114/174). Todas as pacientes, independente dos resultados do linfonodo sentinela, foram submetidas à linfadenectomia axilar nos níveis I e II de BERG²⁰. O índice de falso-negativo encontrado foi de 12% (5/42), que ocorreram nas primeiras 87 pacientes. A sensibilidade foi de 88%, o valor preditivo negativo de 93,5% e a acurácia de 95,6%, em relação aos resultados definitivos da axila.

A transferência do linfonodo sentinela para o câncer de mama esbarrou em alguns problemas técnicos adicionais, em comparação ao melanoma e que puderam ser evidenciados já neste primeiro estudo de GIULIANO *et al* (1994, p. 391-401). O plexo linfático da derme, no caso da sua aplicação no melanoma, é muito mais rico e concentra melhor o material injetado do que o parênquima mamário. Em consequência disso, a derme filtra mais rápido os corantes e a detecção do linfonodo sentinela é facilitada no melanoma em relação às injeções intraparenquimatosas mamárias. Outro problema é que a drenagem linfática da mama é bastante variável, o que torna a localização do linfonodo sentinela tecnicamente complexa (BORGSTEIN *et al*, 2000, p. 81-89). As principais conclusões retiradas neste primeiro estudo com o linfonodo sentinela no câncer de mama é que era preciso refinar a técnica, diminuir o volume do corante vital injetado, estabelecer o melhor tempo entre a injeção, a massagem no sítio tumoral e a biópsia e também melhorar os critérios de seleção das pacientes (GIULIANO *et al*, 1994, p. 391-401).

Os mesmos pesquisadores iniciaram novo estudo do linfonodo sentinela no câncer de mama com 107 pacientes consecutivas. Desta vez ampliaram os critérios de exclusão, com base nos seus resultados preliminares e nas dificuldades que haviam surgido. Pacientes com grandes incisões na mama, tumores T3 e doenças multifocais não entraram neste grupo. O estado clínico da axila permaneceu como não sendo critério de exclusão. O volume do corante vital diminuiu, passando para 3 a 5 ml. Houve aumento no índice de detecção para 93% (100/107), com cerca de 1,8 linfonodo sentinela por paciente, o que foi relacionado à maior experiência e refinamento com a técnica e aos melhores critérios de seleção das pacientes. Os resultados também foram comparados com a linfadenectomia axilar, que foi realizada em todos os casos. O linfonodo sentinela estava comprometido por metástases em 42 pacientes, sendo que em 67% destas, era o único linfonodo comprometido, pois os demais linfonodos axilares estavam livres de metástases. A sua acurácia em relação à axila foi de 100% (GIULIANO et al., 1997b, p. 2345-2350).

NOS *et al* (2001, p. 438-443), em estudo prospectivo, com 253 pacientes submetidas à injeção do corante vital para biópsia do linfonodo sentinela, tiveram 84% de sucesso com este procedimento. A partir dos dados destas pacientes, procuraram determinar em quais delas esta técnica obteve os melhores resultados em termos de identificação deste linfonodo. Através da análise multivariada encontraram que os maiores índices de sucesso com o azul patente foram em pacientes com baixos índices de gordura corporal, com mamas de pequeno e médio volume e sem biópsia excisional prévia.

A divulgação dos resultados com corante vital isolado em vários estudos, trouxe duas conclusões importantes. A primeira é que o linfonodo sentinela, quando identificado com esta técnica, apresenta acurácia e índices de falso-negativo semelhantes aos encontrados com as demais técnicas. A segunda é que a sua capacidade de identificação do linfonodo sentinela é bastante variável e isto se torna mais evidente quando se compara o conjunto destes resultados com os provenientes das outras técnicas com o *gamma-probe* (TABELAS 2, 3 e 4).

TABELA 2 - BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA COM O USO DO CORANTE VITAL ISOLADO

AUTOR	ANO	n	CORANTE	SÍTIO	TEMPO (MIN)	ID (%)	ACUR (%)	FN (%)
Giuliano	1994	172	IS	PT+IT	1-20	66	95,6	12
Giuliano	1997b	107	IS	PT	5	93,5	100	0
Guenther	1997	145	IS	PT	5	71	97	10
Koller	1998	98	AP/AM	SD	10	98	97	6
Flett	1998	68	AP	PT	5-10	82	95	17
Dale	1998	20	IS	PT	5	66	100	0
Kern	1999	40	AP	SA	NR	98	100	0
Cserni	2000	70	AP	PT+IT	5-10	82,8	94,7	7,7
Rodier	2000	74	AP	NR	NR	82,4	96,7	8
Nos	2001	253	AP	PT+SD	NR	84	97,2	9
Total , média (dp)		1047				82,4 (11,9)	97,3 (2)	7 (5,6)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTA: Dados trabalhados pelo autor.

ID = identificação do linfonodo sentinela; MIN = minutos; ACUR = acurácia; FN = índice de falso-negativo; PT = peritumoral; IT = intratumoral; SD = subdérmico; SA = sub-areolar; AP = azul patente; AM = azul de metileno; IS = isossulfan blue; NR = não relatado; dp = desvio-padrão.

3.3.2 Técnica Radioguiada com o Gama-*Probe* para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama

O mapeamento linfático com radiofármacos tem sido amplamente estudado nos últimos 30 anos em Oncologia. O primeiro radiofármaco utilizado em maior escala nas linfocintigrafias foi o ^{198}Au . Com tamanho das partículas uniforme, variando de 3 a 5 nm, permaneceu durante muitos anos como o melhor método para estudar a circulação linfática. Apresentava meia-vida de 2,7 dias e emitia partículas beta e gama. Embora seu tamanho fosse adequado para linfocintigrafias, acabou sendo abandonado, devido a dose de radioatividade elevada que permanecia no local de injeção por período prolongado de tempo. Além disso, observou-se, em alguns pacientes, necrose no sítio de injeção, relacionada à emissão das partículas beta (ESHIMA et al., 2000, p. 25-32).

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfeto de antimônio foi o primeiro radiofármaco marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para uso nas linfocintigrafias. Existe larga experiência com ele nos mapeamentos linfáticos realizados nas duas últimas décadas no melanoma e no câncer de mama. O tamanho das suas partículas varia de 3 a 30 nm e não foram relatados até hoje efeitos colaterais alérgicos, carcinogênicos ou teratogênicos (LEONARD; GERBER, 1996, p. 1-8; ALAZRAKI et al., 2000, p. 56-64). KOLLIAS et al (1999, p. 461-465) conseguiram identificar o linfonodo sentinela com o gama-

probe, após injeções peritumorais do ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio, em 81,2% dos casos. Este resultado foi inferior, comparado aos demais encontrados na literatura com outros radiofármacos (UNG; WETZIG, 1999, p. 452-453) (TABELAS 3 e 4). Na Austrália e no Canadá este radiofármaco está disponível no comércio. Na Europa, o ^{99m}Tc -HSA-nanocolóide com partículas variando em tamanhos de 4 a 100 nm, é mais difundido que o ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio (ALAZRAKI et al., 2000, p. 56-64).

A partícula ideal do radiofármaco para linfocintigrafia deve ter tamanho apropriado para facilitar sua rápida passagem pela circulação linfática e permanecer apenas no linfonodo sentinela durante algumas horas. Existem autores que defendem que as partículas menores do que 100 nm são as que conseguem satisfazer estes princípios, enquanto que as maiores do que 500 nm, passariam com maiores dificuldades nos canais linfáticos e o seu acúmulo no linfonodo sentinela seria irregular (ALAZRAKI et al., 2000, p. 56-64). CICCIO *et al* (1998, p. 2080-2084), no entanto, chegaram a conclusões diferentes em seu estudo com 350 pacientes com câncer de mama submetidas à linfocintigrafia pré-operatória, utilizando partículas de diferentes tamanhos (<50, <80 e 200-1000 nm). As partículas menores do que 50 nm marcavam diversos linfonodos e, algumas vezes, ficavam retidas na corrente linfática, dificultando a identificação do linfonodo sentinela com o gama-*probe* na cirurgia. As partículas maiores, por outro lado, marcavam, na maioria das vezes, um único linfonodo e tendiam a permanecer nele por mais de 16 horas. Estes autores relataram, em estudo posterior, 99% de sucesso na identificação do linfonodo sentinela com partículas coloidais de ^{99m}Tc -albumina humana de alto peso molecular (200-1000 nm) (ZURRIDA et al., 2000, p. 28-31).

O único radiofármaco aprovado para linfocintigrafia pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos, até o início do ano 2000, é o ^{99m}Tc -colóide sulfúrico. Nos preparos de rotina para cintilografias hepáticas e esplênicas, a distribuição das suas partículas é ampla e o tamanho varia de 40 até 5000 nm (ESHIMA et al., 2000). Assim, vários investigadores e médicos especialistas em Medicina Nuclear americanos passaram a empregar o colóide sulfúrico microfiltrado, com filtros entre 100 a 220 nm, para conseguirem partículas menores e mais próximas do tamanho ideal para a técnica do linfonodo sentinela (MOFFATT JR et al., 1999, p. 746-755; EDWARDS et al., 2000, p. 257-261; CLARKE; MANSEL, 2001, p. 4-8).

O volume e o sítio de injeção do radiofármaco também influenciam nos resultados de identificação do linfonodo sentinela. As partículas menores necessitam de volumes maiores e parte da experiência relatada, principalmente americana, é com injeções intratumorais (VALDES-OLMOS et al., 2001, 1500-1506). Para partículas maiores, as injeções subdérmicas, intradérmicas e peritumorais, com volumes menores, têm demonstrado bons resultados (LINEHAN et al., 1999, p. 450-454; BOOLBOL et al., 2001, p. 20-24; MATEOS et al., 2001, p. 17-24; BUSCOMBE, 2001, p. 357-359). Outros autores têm reportado também bons resultados com injeções sub-areolares dos radiofármacos (KERN; ROSENBERG, 2000, p. 479-489). Contudo, os dados mais significativos para esta questão são provenientes de um estudo multicêntrico com o maior número de pacientes envolvidos (2206 pacientes), comparando diferentes sítios de injeção (peritumoral, subdérmico ou intradérmico) do radiofármaco, realizados por 229 cirurgiões, em que se encontrou os melhores índices de identificação do linfonodo sentinela quando este era injetado intradérmico (MCMASTERS et al., 2001b, p. 676-687).

Existem controvérsias se a linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara auxilia na identificação do linfonodo sentinela com o gama-*probe* durante a cirurgia. MCMASTERS et al (2000a, p. 724-731) realizaram estudo multicêntrico, prospectivo, com 99 cirurgiões e 588 pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela com a técnica radioguiada com o gama-*probe*, com objetivo de responder a esta questão. A linfocintigrafia pré-operatória foi realizada em 348 pacientes desta série. O linfonodo sentinela foi identificado em 89,1%, com índice de falso-negativo de 8,7%. Nas pacientes que não realizaram a linfocintigrafia pré-operatória, o linfonodo sentinela foi identificado em 92,1% e o índice de falso-negativo foi de 1,6%. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos nos índices de identificação do linfonodo sentinela, falso-negativo e no número de linfonodos sentinelas removidos. Outro estudo, com menor número de pacientes, chegou a conclusões semelhantes (BURAK Jr et al., 1999). Além disso, BIRDWELL et al (2001, p. 47-53), não encontraram diferenças estatísticas significativas em relação aos índices de sucesso na identificação do linfonodo sentinela no intra-operatório com o gama-*probe*, entre o grupo onde não foi visualizado o linfonodo sentinela na linfocintigrafia pré-operatória e aquele em que ele foi visualizado.

Outros fatores, que são considerados menos importantes para o sucesso na identificação do linfonodo sentinela com a técnica do gama-*probe* no câncer de mama, são o tempo entre a injeção do radiofármaco e a cirurgia e o número de injeções realizadas (única ou em vários pontos ao redor do tumor). YEUNG *et al* (2001, p. 420-423), compararam linfocintigrafias realizadas em 514 pacientes 1 dia antes da cirurgia, com 152 realizadas 2 dias antes. Não encontraram diferença estatística significativa nos índices de sucesso da biópsia do linfonodo sentinela. Em relação ao número de injeções realizadas, não existem estudos comparativos adequados na literatura. Teoricamente, as injeções múltiplas poderiam beneficiar pacientes submetidas a biópsia excisional prévia na mama, mas este dado necessita de confirmação adicional.

O tamanho das partículas, o sítio de injeção, volume e dose injetados e a combinação adequada destes parâmetros, são os fatores fundamentais para se atingirem os melhores resultados com a técnica radioguiada com o gama-*probe* no câncer de mama (MARIANI *et al.*, 2001, p. 1198-1215). Esta representou um avanço para a técnica inicial do corante vital preconizada por GIULIANO *et al* (1994, p. 391-401). Índices mais seguros de identificação do linfonodo sentinela fizeram com que esta técnica isolada ou em associação com o corante vital, rapidamente se tornasse a mais difundida nos Estados Unidos e a que possui o maior número de estudos relatados na literatura (SANDRUCCI *et al.*, 1999; LUCCI *et al*, 2001) (TABELAS 3 e 4).

TABELA 3 - RESULTADOS COM A CIRURGIA RADIOGUIADA COM O GAMA-PROBE PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

AUTOR	ANO	n	RF	mCi	SÍTIO	LC (%)	MI (%)	ID (%)	FN (%)
Krag	1993	22	CS	0,4	PT	NR	-	82	0
Roumen	1997	83	NC	1,6	PT	80	11	69	4
Veronesi	1997	163	AC	0,2	SD	-	-	98	5
Offodile	1998	41	DX	1,0	IT	NR	-	98	0
Crossin	1998	50	CS	1,0	PT	NR	-	84	13
Rubio	1998a	55	CS	1,0	PT	NR	2	96	12
Snider	1998	80	CS	1,0	PT	NR	1	88	7
Sandrucci	1998	84	AC	0,1	SD	90	-	89	6
Reuhl	1998	96	NC	1,5	PT	91	2	80	18
Borgstein	1998	130	NC	1,1	PT	89	16	94	5
Krag	1998	443	CS	1,0	PT	NR	4	93	11
Schmidt	1998	30	CSF	0,8	PT	90	-	97	0
Miner	1999	41	CS	1,0	PT	NR	5	98	14
Mertz	2000	47	CSF	0,05	SA	85	-	98	0
Zurrida	2000	376	AC	0,2	SD/PT	-	4	99	7
Rull	2000	100	LY	0,3	PT	-	17	97	5
Rink	2001	123	NC	0,3-0,4	SD/ID	94	2,6	94	8
Watanabe	2001	87	RS	0,3-0,4	PT	100	-	100	0
Total , média (dp)		2083				89,7(5,5)	6,5(6)	92,2(8,2)	6,6(5,4)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTAS: Dados trabalhados pelo autor.

RF = radiofármaco; LC = linfocintigrafia pré-operatória; MI = drenagem para a mamária interna; CV = corante vital; ID = identificação do linfonodo sentinela; FN = índice de falso negativo; NR = não relatado; LY = lyphoscint; NC = nanocolóide; CS = colóide sulfúrico; CSF = colóide sulfúrico filtrado; DX = dextran; AC= albumina marcada; PT = peritumoral; IT = intratumoral; ID = intradérmico; SD = subdérmico; SA = sub-areolar; dp = desvio-padrão.

3.3.3 Combinação do Gama-*Probe* e do Corante Vital para Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama

A combinação do corante vital com a técnica radioguiada com o gama-*probe* tem sido empregada por vários autores, com a finalidade de aumentarem os índices de detecção do linfonodo sentinela no câncer de mama. ALBERTINI *et al* (1996, p. 1818-1822) foram os pioneiros nesta técnica. Estudaram esta combinação em 62 pacientes com câncer de mama. Identificaram o linfonodo sentinela em 73% dos casos com o corante vital e 92% com a técnica combinada. Não houve falso-negativo relatado.

O'HEA *et al* (1998, p. 423-427), em uma série de 59 pacientes, identificaram o linfonodo sentinela em 75% dos casos com o corante vital, 88% com o gama-*probe* e 93% com a combinação do gama-*probe* e do corante vital.

COX *et al* (1998, p. 645-653), em uma das grandes séries da literatura com a combinação dos dois métodos, empregaram o corante vital e o gama-*probe* em 466 pacientes. Analisaram ambas as técnicas individualmente e encontram que o corante vital conseguiu detectar o linfonodo sentinela em 60% dos casos, enquanto o gama-*probe* chegou a 68%. A combinação de ambos permitiu a identificação do linfonodo sentinela em 94% dos casos, com 1% de falso-negativo.

MCMASTERS *et al* (2000b, p. 2560-2566), em estudo multicêntrico com 806 pacientes submetidas a biópsia do linfonodo sentinela com as técnicas do corante vital e da combinação do corante vital e do gama-*probe*, não encontraram diferença significativa nos índices de identificação do linfonodo sentinela (86% X 90%). Por outro lado, os índices de falso-negativo foram maiores na técnica do corante vital isolado (11,8% X 5,8%; $p < 0,05$). Contudo, um possível fator de confusão nestes resultados é que o número de linfonodos sentinelas ressecados por paciente foi diferente em ambas as técnicas (1,5 X 2,1; $p < 0,0001$).

CODI III *et al* (2001, p. 13-19) revisaram 966 biópsias do linfonodo sentinela no câncer de mama realizadas em uma única instituição, com a combinação do azul patente e a cirurgia radioguiada com o gama-*probe*, durante 2,5 anos. A análise multivariada destes dados demonstrou que os maiores índices de sucesso com o azul patente foram relacionados com tumores localizados nos QSE da mama ($p < 0,0005$). Com o gama-*probe*, o mais importante foi a injeção intradérmica ($p = 0,012$). A combinação das duas técnicas teve melhores resultados na identificação do linfonodo sentinela quando a linfocintigrafia pré-operatória conseguiu identificar este linfonodo ($p < 0,0005$), idade ≤ 60 anos ($p = 0,033$) e injeção intradérmica ($p = 0,003$).

A conclusão da maioria destes estudos é que a combinação das duas técnicas proporcionam maior possibilidade de sucesso na detecção do linfonodo sentinela e que os métodos são complementares (RAHUSEN *et al.*, 2000, p. 6-12; CADY; CHUNG, 2000, p. 13-15) (TABELA 4). Em vista destes resultados, 90% dos cirurgiões americanos, associados do *American College of Surgeons*, que estão empregando a biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama na prática, fazem-no com a associação do corante vital e do gama-*probe* (LUCCI JR *et al*, 2001, p. 453-458).

TABELA 4 - RESULTADOS COM A ASSOCIAÇÃO DO GAMA-PROBE E DO CORANTE VITAL NA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

AUTOR	ANO	n	CV	RF	mCi	SÍTIO	LC (%)	MI (%)	ID (%)	FN (%)
Albertini	1996	62	IS	CSF	0,4	PT	NR	0	92	0
Borgstein	1997	33	AP	NC	1,1	PT/ID	-	-	100	0
Schneebaum	1998	30	AP	RC	1,6	-	93	-	93	22
Barnwell	1998	42	IS	CSF	1	PT	NR	0	90	0
O'Hea	1998	56	IS	CS	0,3	PT	75	11	93	13
Chatterjee	1998	60	AP	NC	0,4	PT	NR	2	97	5
Canavese	1998	99	AP	MS	0,3	PT/SD	-	-	96	15
Cox	1998	466	IS	CSF	0,5	PT	-	-	94	1
Carcoforo	1999	24	IS	CS	-	PT	NR	-	95,8	0
Liberman	1999	33	IS	CS	0,3	PT	36	3	91	0
van der Ent	1999	70	AP	NC	10	PT/ID	97	34	100	4
Hill	1999	104	IS	CS/CSF	0,3	PT	40	17	93	11
Jaderborg	1999	79	IS	CS	0,3	PT	-	-	81	5
Bass	1999a	186	IS	CSF	0,5	PT	NR	-	93	11
Canavese	2000a	49	AP	MS/AC	0,3	PT	-	-	92	17
Imoto	2000	58	IC	CA/CT	1,1	SD	65	7	93	12
Bedrosian	2000	104	IS	CSF	1	PT	-	1	99	3
Doting	2000	136	AP	NC	1,4	IT	87	15	93	5
Martin	2000	758	IS	CS/CSF	0,5	PT	NR	NR	89	5,8
Total, média (dp)		2449					70,4(24,6)	9(10,8)	93,4(4,3)	6,8(6,7)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTA: Dados trabalhados pelo autor

LC = Linfocintigrafia pré-operatória; MI = drenagem para a mama interna; CV = corante vital; ID = identificação do linfonodo sentinela; FN = índice de falso-negativo; NR = não relatado; RC = rhenium colóide; NC = nanocolóide; CS = colóide sulfúrico; CSF = colóide sulfúrico filtrado; AC= albumina marcada; MS = microcolóide sulfídico; IC = índigo carmim; AP = azul patente; IS = isossulfan; PT = peritumoral; IT = intratumoral; ID = intradérmico; SD = subdérmico; SA = sub-areolar.

3.3.4 Segurança com a Técnica Radioguiada

VERONESI *et al* (1999a, p. 368-373), determinaram as doses de radiação nos profissionais envolvidos em 100 biópsias do linfonodo sentinela no câncer de mama. Nas mãos do cirurgião e da enfermeira da sala operatória foram de 450 μ Sv (± 20), nas mãos do patologista 75 μ Sv (± 3), nos olhos do cirurgião 110 μ Sv (± 30), nos olhos do patologista 15 μ Sv (± 5), sendo que a dose efetiva para o cirurgião foi de 90 μ Sv (± 25) e para o patologista 15 μ Sv (± 4). Para que a dosagem máxima permitida em extremidades fosse excedida, como definida pela *U.S. Nuclear Regulatory Commission* dos Estados Unidos, seriam necessários mais de 5000 procedimentos por ano realizados pela mesma equipe.

Com relação aos possíveis efeitos deletérios da radioatividade para as pacientes, é interessante compará-los a outros procedimentos radiológicos e de medicina nuclear comumente realizados e às radiações decorrentes de causas naturais (TABELA 5). Neste último caso, por exemplo, a magnitude da exposição à

radiação por um paciente em uma biópsia do linfonodo sentinela com a técnica radioguiada é próxima à radiação cósmica que um passageiro se expõe em um voo de Londres a Nova York ou também de um indivíduo que mora em grandes altitudes, como a cidade de Denver nos Estados Unidos (WADDINGTON et al., 2000, p. 377-391).

TABELA 5 - DOSE EFETIVA DE RADIAÇÃO EM EXAMES RADIOLÓGICOS E DE MEDICINA NUCLEAR QUE AS PACIENTES SÃO EXPOSTAS EM COMPARAÇÃO COM A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA

EXAME OU PROCEDIMENTO RADIOLÓGICO OU DE MEDICINA NUCLEAR	DOSE EFETIVA (mSv)
LS	0,32
Cintilografia óssea	3
Cintilografia de tireóide	4
Raio X de tórax	0,02
Mamografia	0,4
Urografia excretora	2,5
Estudo contrastado com bário	3
Tomografia computadorizada cerebral	2,3
Tomografia computadorizada abdominal	10
Tomografia computadorizada torácica	8

FONTE: WADDINGTON et al., 2000, p. 377-391

NOTA: Dados compilados pelo autor.

3.3.5 Curva de Aprendizado com o Linfonodo Sentinela

É motivo de controvérsias o número de biópsias do linfonodo sentinela que um cirurgião deve realizar antes de deixar de esvaziar a axila. A curva de aprendizado com a técnica do corante vital, conforme alguns estudos preliminares, era de pelo menos 25 a 35 casos (GIULIANO et al., 1994, p. 391-401; GIULIANO et al., 1997b, p. 2345-2350; GIULIANO, 1999, p. 520-521; HSUEH; GIULIANO, 1998, p. 165-170; MCMASTERS et al., 1998, p. 990-995). No que se refere à combinação da técnica radioguiada com o gama-probe e do corante vital, BASS et al (1999c, p. 497-509), no *H. Lee Moffitt Cancer Center*, avaliaram os índices de sucesso na biópsia do linfonodo sentinela em 700 pacientes, realizadas por 5 cirurgiões desse centro. Encontraram que eram necessários 23 casos para chegar a 90% de sucesso ($\pm 4,5\%$). ORR, HOEHN e COL (1999, p. 764-767) defendem que os cirurgiões devem realizar a linfadenectomia axilar até atingirem sensibilidade acima de 90%.

Em estudo amplo com 500 biópsias consecutivas do linfonodo sentinela no câncer de mama, realizadas em 20 meses por 8 cirurgiões, utilizando a associação do corante vital com a técnica radioguiada com o gama-*probe*, procurou-se estabelecer o índice de sucesso na identificação do linfonodo sentinela e o índice de falso-negativo, correlacionando estes resultados com o nível de experiência dos cirurgiões com a técnica. Aqueles que possuíam maior experiência obtiveram melhores índices de identificação do linfonodo sentinela do que os menos experientes (94% X 86%). O índice de falso-negativo em comparação à linfadenectomia axilar foi de 10,6%. A maioria destes casos ocorreram no início da experiência dos cirurgiões com a técnica. Quando se excluíam da amostra os primeiros 6 casos de cada cirurgião, este índice passava para 5,2%. A conclusão destes achados é que à medida em que aumentou a experiência com a técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama, melhoram os índices de identificação do mesmo e também diminuíram os índices de falso-negativo (CODI III et al., 1999, p. 723-728).

O estudo com maior número de pacientes na literatura, prospectivo, multicêntrico, com 226 cirurgiões e 2148 pacientes, sobre esta fase de aprendizado com a técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama, também procurou determinar o impacto da experiência dos cirurgiões nos índices de identificação do linfonodo sentinela e também nos índices de falso-negativo com esta técnica. Houve melhora estatística significativa nestes 2 parâmetros após 20 biópsias do linfonodo sentinela para cada cirurgião. Além disso, a análise multivariada revelou que a idade da paciente, os tumores não palpáveis e a injeção do corante vital isolado foram considerados fatores independentes e que influenciaram na queda do índice de identificação do linfonodo sentinela. O único fator associado com aumento nos índices de falso-negativo foi a localização no QSE da mama. A partir deste modelo, os autores sugeriram que os cirurgiões deverão realizar pelo menos 20 biópsias do linfonodo sentinela e esvaziar as axilas destas pacientes, antes de abandonarem este último procedimento naquelas onde o linfonodo sentinela for negativo (MCMASTERS et al., 2001a, p. 292-300).

3.3.6 Anatomia Patológica

O exame anatomopatológico intra-operatório é um dos maiores desafios para a técnica do linfonodo sentinela. Ele deve ser representativo e confiável para que as decisões sobre o esvaziamento axilar possam se definir durante a mesma cirurgia (MEYER, 1998, p. 212-218; RUBIO, 1998b, p. 689-694). O exame de congelação, nos estudos iniciais de GIULIANO *et al* (1994, p. 391-401) e de VERONESI *et al* (1997, p. 1864-1867), apresentaram acurácia em relação ao exame definitivo da axila de 89% e 64%, respectivamente. Este último grupo, tem empregado exaustivo exame intra-operatório, consistindo de 15 pares de cortes no linfonodo sentinela, com 4 µm de espessura, em intervalos de 50 µm, totalizando cerca de 60 cortes por linfonodo (30 em cada metade do linfonodo). A metade destes cortes é corada com HE e, quando esse resultado é negativo ou duvidoso, a outra metade é corada com citoqueratina. O índice de falso-negativo no exame intra-operatório, dessa forma, passou de 32,1%, do seu estudo inicial, para 5,5% (VERONESI *et al.*, 1999a, p. 368-373; VIALE *et al.*, 1999, p. 2433-2438; VERONESI *et al*, 2001, p. 806-808).

KU (1999, p. 469-479), defende que o exame de congelação não seja realizado, devido ao seu potencial de perda de micrometástases no criostato, aos seus artefatos e erros de amostragem. O método empregado por esse autor é o *imprint* citológico intra-operatório corado com a técnica de *Quickdiff*. Não encontrou, em 478 pacientes da sua série, nenhum caso de falso-negativo no exame intra-operatório em linfonodos grosseiramente positivos ou suspeitos. Estes, por outro lado, foram comuns no exame citológico intra-operatório de rotina em linfonodos não suspeitos, que apresentavam micrometástases, carcinomas lobulares ou de baixo grau. Nessas situações, a imunohistoquímica com a citoqueratina de baixo peso molecular, realizada no intra-operatório, conseguiu reduzir o índice de falso negativo para 5%. No exame definitivo, dos 385 pacientes corados com HE que foram negativos, 344 (89,4%) também foram negativos com a imunohistoquímica e 41 (10,6%) foram positivos, apresentando-se com micrometástases.

WEISER *et al* (2000, p. 651-655), através de exames de congelação com HE e imunohistoquímica em 890 pacientes submetidas a biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama, procuraram determinar a sensibilidade a partir do tamanho tumoral e do padrão de metástase encontrado neste linfonodo. A sensibilidade variou de 40% nas pacientes com tumores T1a, até 76% nos T2. O exame intra-operatório, quando havia comprometimento metastático macroscópico, apresentou sensibilidade de 92%. Por outro lado, na presença de micrometástases, a sensibilidade passou para 17%. O exame de congelação serviu para evitar nova cirurgia na axila em 4% dos T1a (6/143) e 38% dos T2 (45/119). Chegaram a conclusão de que os benefícios deste exame aumentam com o tamanho tumoral e que possivelmente ele não deva ser indicado para as pacientes com tumores minimamente invasivos.

Entretanto, devido aos resultados heterogêneos existentes na literatura, ainda não há uma técnica definitiva de exame intra-operatório que seja suficientemente acurada, rápida e ao mesmo tempo de baixo custo (TABELA 6). A Sociedade Brasileira de Mastologia, em sua reunião de consenso sobre o linfonodo sentinela, apenas recomendou que se fizesse o exame intra-operatório deste linfonodo, sem definir a técnica a ser empregada (REUNIÃO DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2000).

TABELA 6 - RESULTADOS DO EXAME INTRA-OPERATÓRIO DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

AUTOR	ANO	n	CONG.	IMP.	ESP. (%)	SENS. (%)	ACUR. (%)	VPN (%)
Giuliano	1994	-	-	-	-	-	-	-
Veronesi	1997	163	HE	-	100	-	83	-
Ku	1997	86	-	Quickdiff	100	-	91	-
Rubio	1998b	55	-	HE	100	95,7	99,2	99
Turner	1998	278	HE*	-	100	-	93	-
Flett	1998	68	HE	-	100	-	93	-
Viale	1999	155	HE	-	100	93,3	96,7	94,1
Ratanawichitrasin	1999	55	-	HE	100	82	95	93
van Diest	1999	54	HE	Quickdiff	100	- Imp. = 62 - Cong. = 87	83 95	77 91
Motomura	2000	101	HE	Pap.	90,8 100	- Imp. = 96 - Cong. = 52	92,1 88,1	- -
Gulec	2001	159	HE	-	100	43,9	85,5	83,6
Cserni	2001	60	-	HE	100	83	78	86
Veronesi	2001	295	HE*	-	100	-	-	95,4
Total, média (dp)		1529				77,2(19,6)	90,2(6,2)	89,9(7,2)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTA: Dados trabalhados pelo autor.

CONG. = congelação; IMP. = imprint; ESP. = especificidade; ACUR. = acurácia; VPN = valor preditivo negativo; HE = hematoxilina-eosina; Pap. = coloração de Papanicolaou; dp = desvio-padrão.

* Nas pacientes que apresentaram exame intra-operatório negativo, foi empregada a imunohistoquímica com citoqueratina.

Outra área indefinida no câncer de mama são as micrometástases. À medida em que se realizam maior número de cortes e técnicas de imunohistoquímica no linfonodo sentinela, estas são encontradas com maior frequência (TABELA 7). Com isso, ressurgiu o interesse em buscar o seu significado biológico e a sua utilidade para tomada de decisões terapêuticas.

TABELA 7 - MICROMETÁSTASES DETECTADAS NO LINFONODO SENTINELA PELA PELA IMUNOHISTOQUÍMICA

AUTOR	ANO	n	LS + (%)	LS + HE (%)	LS + IHQ (%)	TAXA DE CONVERSÃO DA IHQ (%)
Giuliano	1997	100	42 (42)	33 (33)	9 (9)	13
Turner	1997	103	43 (42)	33 (32)	10 (10)	14
Kelley	1999	28	9 (32)	8 (29)	1 (4)	5
Czerniecki	1999	41	15 (37)	12 (29)	3 (7)	10
McIntosh	1999	116	72 (62)	64 (55)	8 (7)	15
Schreiber	1999	210	47 (22)	30 (14)	17 (8)	9
Pendas	1999	478	134 (28)	93 (19)	41 (9)	11
Total, md (dp)		1076				11 (3,4)

FONTE: Revisão de artigos indexados.

NOTA: Dados trabalhados pelo autor.

LS + = linfonodo sentinela positivo; HE = hematoxilina-eosina; IHQ = imunohistoquímica; md=média

Existem algumas evidências indiretas que podem favorecer a hipótese de que as micrometástases influenciam no prognóstico das pacientes: (1) cerca de 20 a 30% das pacientes com axila negativa não sobrevivem 5 anos; (2) tumores menores do que 0,5 cm podem apresentar até 27% de positividade na axila em algumas séries da literatura; (3) um grupo de pacientes com axila negativa se beneficia da quimioterapia adjuvante (INTERNATIONAL LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP, 1990, p. 1565-1568; NASSER et al., 1993, p. 950-957; NOGUCHI et al., 1996, p. 649-656; DOWLATSHAHI et al., 1997, p. 1188-1197; COTE et al., 1999, p. 896-900; MASUDA et al., 2000, p. 4176-4185; BRAND et al., 2000, p. 424-427).

Outros pontos colocam em dúvida ou limitam a hipótese de que as micrometástases influenciam no prognóstico do câncer de mama: (1) não existem estudos randomizados específicos neste tema; (2) em estudos experimentais, menos de 0,1% das células se dirigem para a corrente sanguínea e sobrevivem mais do que 24 horas, portanto são células inviáveis e não repercutem para o prognóstico das pacientes; (3) não foi determinado quantas células são necessárias para caracterizar a micrometástase, apenas o seu tamanho está definido como ≤ 2 mm; (4) não se sabe quantas micrometástases são necessárias para influenciar no prognóstico; (5) as micrometástases podem se localizar em várias regiões dentro do linfonodo e não se conhece o significado deste fato para o prognóstico (GEMIGNAMI et al., 2000, 2000, p. 575-580; KELL et al., 2000, p. 1629-1639; ROSE; GIULIANO, 2000, p. 87-89; CSERNI, 2000, p. 351-354; TORRENGA et al., 2001, p. 550-552).

A preocupação com as micrometástases envolve situações clínicas práticas que poderão surgir após se estabelecer o linfonodo sentinela como rotina no câncer de mama. Uma delas é o que fazer com as pacientes nas quais o exame anatomopatológico definitivo detectou micrometástases e que tenham realizado apenas a biópsia do linfonodo sentinela? Quatro estudos, com desenhos semelhantes, prospectivos, com pacientes submetidas a biópsia do linfonodo sentinela e ao esvaziamento axilar, chegaram a conclusões muito próximas em relação a esta pergunta. O primeiro, com 157 pacientes encontrou 7% de envolvimento de outros linfonodos axilares na presença de micrometástases no linfonodo sentinela (CHU et al., 1999, p. 536-541). O segundo, com 182 pacientes

recrutadas, não encontrou nenhum linfonodo axilar metastático em pacientes com tumores ≤ 2 cm e micrometástase no linfonodo sentinela (REYNOLDS et al., 1999, p. 1720-1726). O terceiro encontrou entre 26 pacientes com micrometástases detectadas apenas pela imunohistoquímica e negativas no HE, que 3 (11,5%) tinham metástases em outros linfonodos axilares (TENG et al., 2000, p. 574-578). O último e mais recente destes, com 101 pacientes, determinou que quando as micrometástases no linfonodo sentinela eram diagnosticadas apenas com a citoqueratina, em apenas 7,6% dos casos existiam outras metástases axilares concomitantes. Por outro lado, quando este diagnóstico era feito através do HE, este índice aumentava para 25% (KAMATH et al., 2001, p. 688-692). Através destes resultados, ficou comprovado que as micrometástases no linfonodo sentinela conferem um risco baixo de metástases em outros linfonodos axilares. Pacientes com tumores T1, nas quais estas micrometástases tenham sido diagnosticadas apenas com a imunohistoquímica, possivelmente não necessitem completar o esvaziamento axilar.

O significado clínico das micrometástases para o prognóstico e escolha do tratamento adjuvante ainda está indefinido (GIULIANO; KELEMEN, 1998, p. 391-393). Vários estudos retrospectivos sugerem que as micrometástases estão presentes em uma parcela significativa das pacientes diagnosticadas como axila negativa. Apesar das limitações destas coortes históricas, principalmente porque os objetivos para as quais elas foram desenhadas e estruturadas eram outros, a presença de micrometástases piorou o prognóstico das pacientes com câncer de mama em algumas delas (INTERNATIONAL LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP, 1990, p. 1565-1568; NASSER et al., 1993, p. 950-957; NOGUCHI et al., 1996, p. 649-656; COTE et al., 1999, p. 896-900; MASUDA et al., 2000, p. 4176-4185; BRAND et al., 2000, p. 424-427). Todavia, a hipótese de que possam ser importantes indicadores de mau prognóstico nas pacientes com axila negativa, ainda não foi confirmada.

A técnica do linfonodo sentinela tem possibilitado o estadiamento anatomopatológico mais acurado das pacientes com câncer de mama (GIULIANO et al., 1995, p. 394-401; PENDAS et al., 1999, p. 500-506; ROSSER; GIULIANO; MCMASTERS, 2000; p. 1882; RAMPAUL et al., 2001a, p. 113-116). Os

ensaios clínicos relacionados ao tratamento adjuvante não testaram hipóteses sobre as micrometástases. Alguns autores já estão preconizando, apesar da ausência de dados neste sentido, que o tratamento quimioterápico adjuvante deva ser indicado mesmo para as pacientes com tumores menores do que 1 cm e com micrometástases no linfonodo sentinela. Quando forem maiores do que 1 cm e com micrometástases no linfonodo sentinela, recomendam esquemas mais agressivos de quimioterapia (SINGLETARY, 2001, p. 220-230).

Com base em todos estes dados, as recomendações do *College of American Pathologists Consensus Statement 1999* para os exames do linfonodo sentinela são (FITZGIBBONS et al., 2000, p. 966-978):

- A) o linfonodo sentinela deve ser seccionado em 2 mm e submetido por completo ao exame histopatológico, independente do seu tamanho;
- B) um único corte microscópico de cada bloco do linfonodo é considerada suficiente para análise;
- C) o emprego da citoqueratina nos linfonodo sentinela onde a histologia comprovou que os mesmos eram negativos não está indicada até que os ensaios clínicos confirmem o significado das micrometástases e a sua utilidade na clínica;
- D) no exame intra-operatório as técnicas citológicas são preferíveis àquelas que empregam cortes por congelação, pois podem existir perdas de tecido do linfonodo neste processo.

3.3.7 Linfonodo Sentinela: da Evidência à Prática

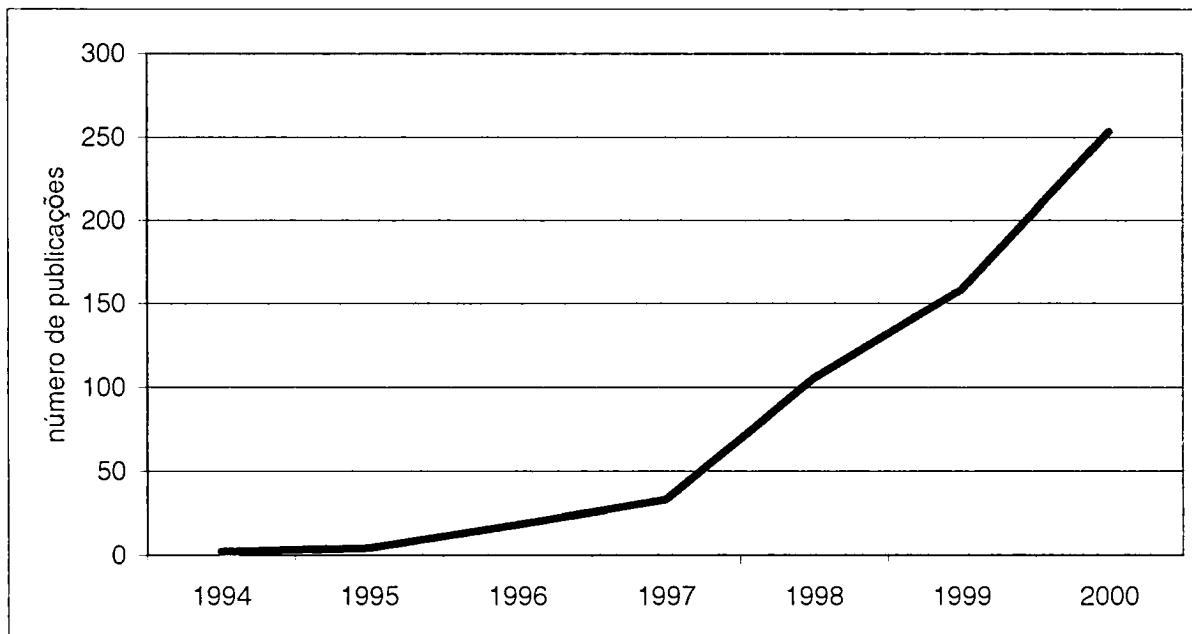
A hipótese do linfonodo sentinela no câncer de mama foi testada por GIULIANO *et al* (1997a, p. 271-278). Estes autores compararam os resultados do exame histopatológico e imunohistoquímico do linfonodo sentinela com os da axila em 103 pacientes. Para determinar se esse linfonodo era realmente o primeiro sítio de metástases, utilizaram a mesma técnica na histopatologia e na imunohistoquímica nos linfonodos axilares e no linfonodo sentinela em 70 pacientes deste grupo, consideradas como axila e linfonodo sentinela negativos ao exame histopatológico de rotina com HE. Entre estas 70 pacientes, 10

(14,3%) passaram a ser linfonodo sentinela positivo e 1 (1,7%) axila positiva e linfonodo sentinela negativo. Com isso, a probabilidade de que um linfonodo axilar esteja comprometido por metástases quando o linfonodo sentinela é negativo no HE e na imunohistoquímica é de 1/1087 (<0,1%). Estes resultados, somados aos de outros estudos semelhantes, confirmaram definitivamente a hipótese do linfonodo sentinela no câncer de mama como verdadeira (LIBERMAN, 2000, p. 971-977; WEAVER et al., 2000, p. 1099-1107).

Em 1998, pesquisadores americanos com grande experiência na técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama, relacionaram as principais dúvidas desta técnica e que enquanto não fossem esclarecidas, a mesma deveria permanecer no âmbito da pesquisa: (1) não havia concordância em relação à melhor técnica para sua identificação: corante vital, cirurgia radioguiada com o gama-*probe* ou a combinação dessas duas técnicas; (2) o papel da linfocintigrafia pré-operatória à cirurgia radioguiada com o gama-*probe* não estava definido; (3) não existia consenso sobre a influência do diâmetro do tumor nos resultados do linfonodo sentinela; (4) não estava definida a conduta nos casos em que o linfonodo sentinela estivesse fora da axila; (5) não estava definido o índice de falso negativo aceitável; (6) não havia padronização do exame histopatológico deste linfonodo; (7) não se conhecia o significado clínico das micrometástases encontradas no linfonodo sentinela; (8) faltavam dados sobre a sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos apenas à esta técnica, sem o esvaziamento axilar (MCMASTERS et al., 1998, p. 990-995).

O interesse na técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama tem aumentado na comunidade científica em todo o mundo, como comprova o grande número de publicações nesta área nos últimos anos (GRÁFICO 1). Muitas destas acabaram elucidando as dúvidas que foram citadas anteriormente. Na TABELA 8 encontram-se resumidos alguns dos pontos mais importantes e que já estão estabelecidos, além disso também estão destacados aqueles onde ainda faltam dados suficientes para conclusões mais apropriadas.

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE PUBLICAÇÕES INDEXADAS SOBRE A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA 1994-2000



FONTE: MEDLINE

NOTA: Dados compilados pelo autor, utilizando como palavra-chave: *breast cancer* e *sentinel node*

TABELA 8 - APLICAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DA LITERATURA PARA A TÉCNICA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

EVIDÊNCIAS FORTES	
1.	As técnicas radioguiadas com o gama- <i>probe</i> isoladas ou associadas ao corante vital são superiores ao corante vital isolado nos índices de identificação do linfonodo sentinela.
2.	Todas as técnicas para biópsia do linfonodo sentinela apresentam acurácia e índices de falso-negativo semelhantes.
3.	A biópsia do linfonodo sentinela pode ser indicada para as pacientes com tumores T1 e T2, com axila clinicamente negativa.
EVIDÊNCIAS MODERADAS	
1.	Materiais radioativos de maior peso molecular tendem a permanecer no linfonodo sentinela e facilitar a localização deste linfonodo com o gama- <i>probe</i> .
2.	O linfonodo sentinela localizado em regiões fora da axila deve ser biopsiado para que se faça o estadiamento mais completo.
3.	A curva de aprendizado deverá ser de, pelo menos, 20 pacientes.
4.	As pacientes com linfonodo sentinela negativo e que não foram submetidas ao esvaziamento axilar não tem prejuízo na sobrevida.
EVIDÊNCIAS FRACAS OU INSUFICIENTES	
1.	A linfocintigrafia pré-operatória melhora os resultados de identificação do linfonodo sentinela na técnica radioguiada com o gama- <i>probe</i> .
2.	As micrometástases encontradas no linfonodo sentinela comprometem a sobrevida das pacientes com câncer de mama.
3.	As pacientes que apresentam apenas micrometástase no linfonodo sentinela não necessitam do esvaziamento axilar.
4.	Definição do índice de falso-negativo aceitável.
5.	Relação custo-benefício do exame anatomopatológico intra-operatório do linfonodo sentinela com as diversas técnicas existentes.

FONTE: O autor.

PACIENTES E MÉTODO

4 PACIENTES E MÉTODO

Este trabalho foi realizado nos Serviços de Cirurgia Oncológica, Medicina Nuclear e Anatomia Patológica do HNSG. Trata-se de estudo descritivo, prospectivo, realizado em pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasor, comprovado através de exame anatomopatológico. Todas as pacientes foram operadas no período compreendido entre outubro de 1999 e agosto de 2001, submetidas à mastectomia radical modificada ou à quadrantectomia clássica com ou sem linfadenectomia axilar completa. Deste grupo, foram selecionadas todas as pacientes portadoras de câncer de mama invasor, T1 e T2 pela classificação TNM (UICC, 1998, p. 128-136), que após serem observados os critérios de elegibilidade e exclusão para este estudo, submeteram-se à biópsia do linfonodo sentinela através da técnica utilizando a combinação da linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara e do corante vital no intra-operatório.

4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram selecionadas pacientes, portadoras de câncer de mama invasor, atendidas em clínica particular ou ambulatório, por médicos do Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG. Aquelas enquadradas segundo os critérios de inclusão e exclusão, abaixo descritos em 4.1.1 e 4.1.2, foram esclarecidas sobre o protocolo, seus riscos e potenciais benefícios. Após esta apresentação, feita pessoalmente pelo autor, desde que a paciente aceitasse participar deste estudo, cada uma leu e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1).

4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas as pacientes que preencheram os requisitos abaixo discriminados:

- A) carcinoma de mama invasor, T1 e T2 pelo estadiamento TNM (UICC, 1998, p. 128-136), palpáveis ou clinicamente ocultos (identificados através de mamografia e/ou ecografia mamária);

- B) axila e demais cadeias linfáticas clinicamente negativas, confirmadas através do exame físico realizado por três médicos do Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG;
- C) ausência de metástases à distância documentadas nos exames de rotina do estadiamento pré-operatório do Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG;
- D) concordaram em participar do estudo, após serem devidamente esclarecidas pelo autor, estarem cientes de todos os riscos e benefícios do mesmo, ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1).

4.1.2 Critérios de Exclusão

Embora preenchidos os critérios anteriores, a exclusão das pacientes ocorreu nas seguintes situações:

- A) radioterapia prévia na mama;
- B) cirurgia axilar prévia;
- C) multicentricidade, definida pela presença de tumor em mais de um quadrante da mama na mamografia, ecografia mamária ou exame anatomopatológico;
- D) multifocalidade, definida pela presença de tumor em mais de um ponto no mesmo quadrante da mama, distando no mínimo 2 cm, na mamografia, ecografia mamária ou exame anatomopatológico;
- E) quimioterapia pré-operatória;
- F) gestantes ou em fase de amamentação.

Todas as pacientes foram submetidas ao estadiamento pré-operatório do câncer de mama, de maneira que se encontravam dentro dos parâmetros da normalidade nos seguintes exames laboratoriais e complementares de imagem:

- A) hemograma;
- B) raio X de tórax;
- C) ultra-sonografia abdominal total.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os critérios clínicos e metodológicos deste trabalho foram aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HNSG (ANEXO 1). Cumpriu todos os termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, da última revisão da Declaração de Helsinque e da Declaração Universal dos Direitos Humanos (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 1978; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997; TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT, 1998; WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2000).

4.3 MÉTODO

4.3.1 Linfocintigrafia Pré-Operatória na Gama-Câmara

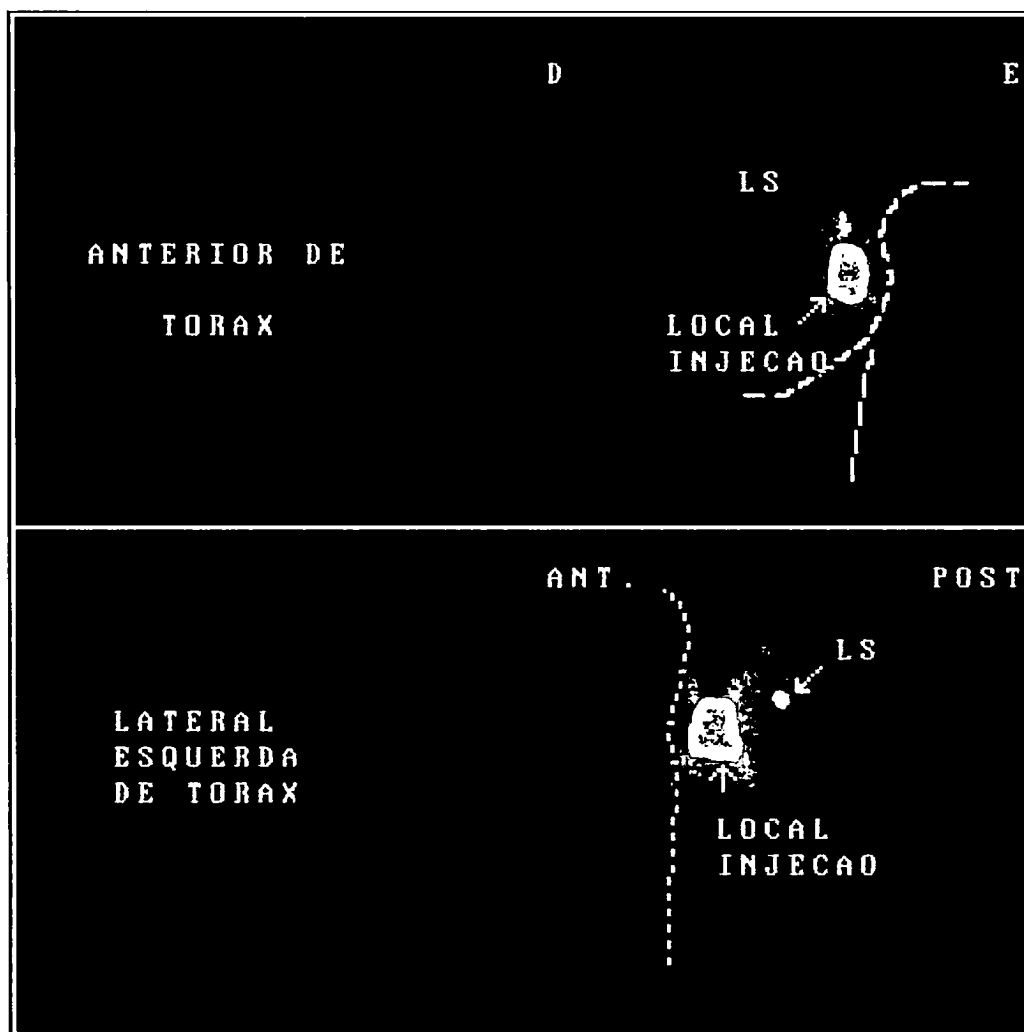
As pacientes eram encaminhadas ao Serviço de Medicina Nuclear do HNSG uma hora antes da cirurgia. As primeiras 40 pacientes desta série foram submetidas à injeção subdérmica de 0,4 ml do ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio (tamanho das partículas entre 3 e 30 nm; dose de radioatividade de 0,8 μCi em 0,4 ml; SYDMA – Ribeirão Preto), divididos em 4 pontos localizados na projeção do tumor primário na pele na mama. Nas demais pacientes empregou-se o ^{99m}Tc -fitato (tamanho das partículas entre 1 a 15 nm; dose de radioatividade de 0,8 μCi em 0,4 ml; IPEN – São Paulo), na mesma quantidade e localização. Esta mudança deveu-se às dificuldades posteriores ao início deste estudo para aquisição do ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio, que deixou de ser produzido no Brasil em virtude de problemas comerciais. O ^{99m}Tc -fitato foi escolhido para substituí-lo devido ao seu baixo custo, tamanho das partículas próximas ao ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio, experiência prévia do Serviço de Medicina Nuclear do HNSG com ele em cintilografias hepáticas, experiência em outros centros brasileiros empregando-o na técnica do linfonodo sentinela, ausência de efeitos colaterais relatados na literatura e facilidade de acesso.

A linfocintigrafia foi executada pelo médico especialista em Medicina Nuclear, com supervisão direta do autor desse projeto. A gama-câmara (modelo ELSCINT 409, fabricado em 1988, Haifa – Israel) era posicionada em três incidências em relação à axila: anterior, oblíquo e lateral. O tempo entre a injeção do radiofármaco e o aparecimento do linfonodo sentinela foi computado em todos os casos. Nas primeiras 16 pacientes, aguardou-se o aparecimento do linfonodo sentinela com a gama-câmara posicionada anteriormente. Nas demais, a cada dois minutos modificava-se a posição da gama-câmara, alternando-se as três incidências. A imagem do linfonodo sentinela na gama-câmara encontra-se na ILUSTRAÇÃO 1. A região indicada pela linfocintigrafia como sendo o linfonodo sentinela foi demarcada em dois pontos na pele, através do posicionamento da gama-câmara na anterior ou oblíqua (quando o linfonodo sentinela não era identificado na incidência anterior) e na lateral. A gama-câmara na posição anterior

ou na oblíqua indicava a profundidade do linfonodo sentinela na axila e na incidência lateral indicava a projeção do linfonodo sentinela diretamente na axila (ILUSTRAÇÃO 2).

As pacientes em que a linfocintigrafia identificou o comprometimento de outras cadeias habitualmente não envolvidas no esvaziamento axilar, tais como a mamária interna, foram submetidas a biópsia cirúrgica desses locais. Mesmo nos casos onde a linfocintigrafia não conseguiu identificar no pré-operatório o linfonodo sentinela, o azul patente foi injetado na sala de cirurgia e a paciente não foi excluída do estudo.

ILUSTRAÇÃO 1 - IMAGEM DO LINFONODO SENTINELA NA GAMA-CÂMARA NAS INCIDÊNCIAS ANTERIOR E LATERAL



FONTE: Serviço de Medicina Nuclear - HNSG (CERMEN) - Curitiba.

ILUSTRAÇÃO 2 - ÁREAS DE PROJEÇÃO DO LINFONODO SENTINELA MARCADAS NA PELE APÓS A LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMARA



FONTE: Serviço de Cirurgia Oncológica - HNSG – Curitiba.

4.3.2 Corante Vital

No centro cirúrgico, logo após a indução da anestesia, o azul patente, na concentração de 2% (*Laboratoire Guerbert, Paris, France*), foi injetado em 4 pontos na subderme, 0,25 ml em cada um, totalizando 1 ml, na mesma área da injeção do radiofármaco (ILUSTRAÇÃO 3).

ILUSTRAÇÃO 3 - INJEÇÃO DO AZUL PATENTE 2% SUBDÉRMICO



FONTE: Serviço de Cirurgia Oncológica – HNSG - Curitiba

4.3.3 Cirurgia do Linfonodo Sentinela

As cirurgias seguiram a seqüência habitual e não se modificaram os tempos operatórios em decorrência desta pesquisa. O linfonodo sentinela foi buscado, através da dissecação do cordão linfático corado com o azul patente, até chegar ao linfonodo também corado (ILUSTRAÇÃO 4). Este procedimento foi realizado nos locais de sua projeção demarcados na pele, previamente indicados com a linfocintigrafia pré-operatória (vide ILUSTRAÇÃO 2). Após serem encontrados na cirurgia, os mesmos eram encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear, para confirmar se estavam marcados também com o material radioativo (ILUSTRAÇÃO 5).

Nos casos em que o azul patente não corou o linfonodo, foram amostrados os linfonodos na região previamente marcada com a linfocintigrafia e os mesmos foram enviados ao Serviço de Medicina Nuclear, com objetivo da gama-câmara verificar se algum deles estava marcado com o radiofármaco. Esta amostragem era interrompida assim que se confirmasse o achado do linfonodo sentinela.

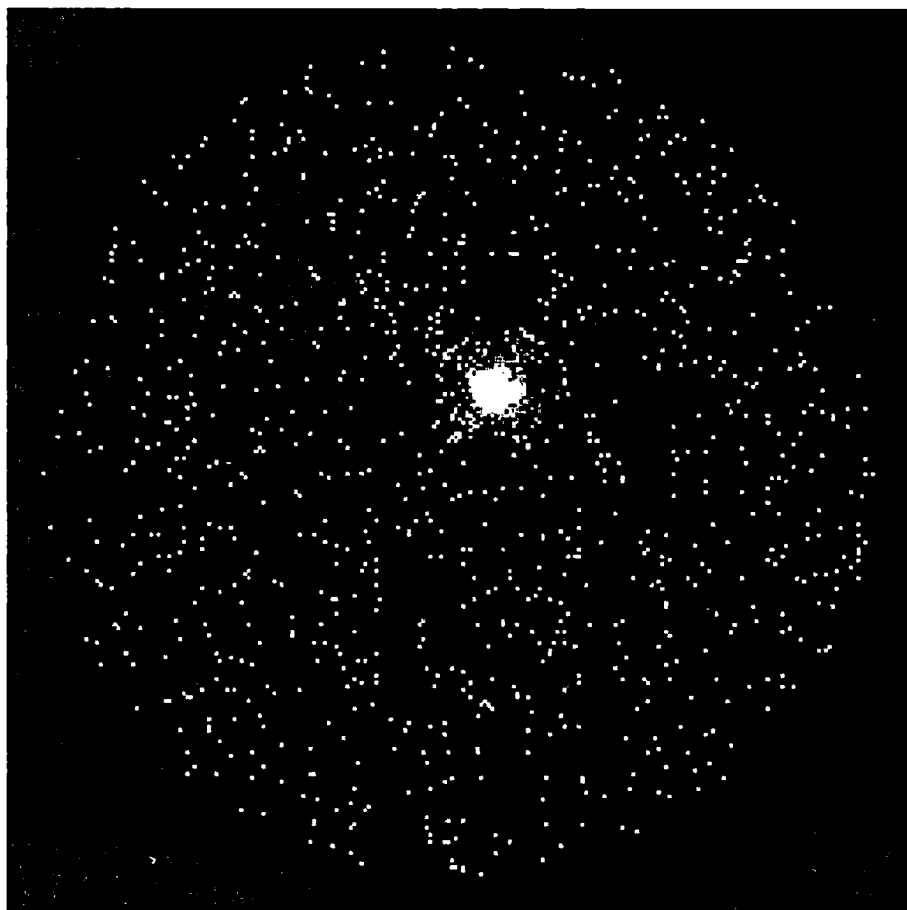
A peça cirúrgica da linfadenectomia axilar também foi levada até a gama-câmara, para verificar se havia linfonodos adicionais marcados com o radiofármaco. Os resultados dessas observações foram comparados com o linfonodo sentinela na gama-câmara, nos primeiros nove casos com o ^{99m}TC -sulfeto de antimônio e nos primeiros cinco casos com o ^{99m}TC -fitato. O linfonodo sentinela, teoricamente, deveria ser o único marcado ou conter maior concentração do radiofármaco do que os outros linfonodos axilares. A seguir, o linfonodo sentinela e o restante da axila eram encaminhados para o Serviço de Anatomia Patológica.

ILUSTRAÇÃO 4 - LINFONODO SENTINELA LOCALIZADO DURANTE A CIRURGIA (SETA), LOGO ACIMA DA ÁREA DEMARCADA ("X" VERMELHO) PELA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA



FONTE: Serviço de Cirurgia Oncológica – HNSG – Curitiba.

ILUSTRAÇÃO 5 - PEÇA CIRÚRGICA DO LINFONODO SENTINELA NA GAMA-CÂMARA



FONTE: Serviço de Medicina Nuclear - HNSG (CERMEN) - Curitiba.

4.3.4 Anatomia Patológica

O linfonodo sentinela foi enviado isolado do restante da axila. O patologista dissecava o linfonodo cuidadosamente, separando o tecido gorduroso ao seu redor, sem que houvesse comprometimento da cápsula. A seguir, o linfonodo sentinela era seccionado, corado com HE e examinado, de acordo com as normas do *College of American Pathologists Consensus Statement 1999* (FITZGIBBONS et al., 2000, p. 966-978). Nos casos de falso-negativo, foram feitos novos cortes no linfonodo sentinela para confirmação do resultado. O restante da axila foi manejado na Anatomia Patológica de acordo com as técnicas habituais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 1999).

4.4 PROCESSAMENTO DOS DADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Todas as fichas das pacientes foram preenchidas e conferidas pelo autor deste estudo, de modo a conterem os mesmos dados para comparação (APÊNDICE 2). Estes foram armazenados em 3 disquetes e em dois computadores, para maior segurança.

Na análise estatística, a sensibilidade foi definida como a razão entre o número de pacientes com linfonodo sentinela positivo e o número de pacientes com axila comprometida por metástases; a especificidade como a razão entre o número de pacientes com linfonodo sentinela negativo e axila negativa; o valor preditivo positivo como a razão entre o número de pacientes com metástases axilares e o número de pacientes com linfonodo sentinela positivo; o valor preditivo negativo como a razão entre o número de pacientes sem metástases axilares e o número de pacientes com linfonodo sentinela negativo e a acurácia como a razão entre o número de pacientes verdadeiro positivo e verdadeiro negativo com o linfonodo sentinela e o número total de pacientes.

Com o objetivo de verificar se as variáveis idade (menor ou igual a 50 anos, maior do que 50 anos), tamanho do tumor (menor ou igual a 2 cm, maior do que 2 cm), número de linfonodos sentinela identificados na linfocintigrafia (um, dois ou mais), tipo de cirurgia (mastectomia, quadrantectomia) e biópsia excisional prévia (presença ou ausência), tiveram influência no resultado falso negativo, adotou-se o teste Exato de Fisher. Para cada uma das variáveis consideradas, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de resultado falso negativo é igual nas duas classificações da variável, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Também testou-se a mesma hipótese, considerando-se as variáveis em conjunto. Para tanto, ajustou-se um modelo de Regressão Logística, com as variáveis possíveis de serem consideradas, as quais foram: biópsia prévia, tipo de cirurgia, tamanho do tumor e linfocintigrafia. Em todos os testes o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DO PROJETO-PILOTO

Com o objetivo de delinear a metodologia a ser utilizada na presente pesquisa é que foi realizado este projeto-piloto. A técnica foi empregada em dez pacientes, no período de outubro de 1999 a janeiro de 2000. As idades variaram de 37 a 88 anos, com uma média de 59,7 anos ($dp=15,1$). Em nove pacientes (90%) o tumor foi classificado como T1. Três pacientes possuíam biópsia excisional prévia na mama (30%). Seis pacientes apresentavam tumor no lado direito (60%). As localizações dos tumores na mama foram: QSE em quatro pacientes (40%); QSI e QQII em duas pacientes (20%); QC e QIE em uma paciente (10%). Em sete pacientes (70%) a cirurgia foi a quadrantectomia clássica e nas restantes, a mastectomia radical modificada (30%).

O linfonodo sentinela foi identificado em todas as pacientes, sendo que em duas situações, apenas uma das técnicas foi efetiva (em uma paciente apenas o azul patente corou o linfonodo sentinela e na outra apenas a linfocintigrafia na gama-câmara). O estudo anatomopatológico do linfonodo sentinela foi coincidente com o resultado da axila em todos os casos. Foram encontrados 1,5 linfonodos sentinelas, em média, em cada paciente ($dp=1$). Três linfonodos sentinelas estavam comprometidos por metástases.

A linfadenectomia axilar foi indicada independente da informação do exame anatomopatológico definitivo do linfonodo sentinela e realizado de rotina nos três níveis de BERG²⁰, com uma média de 17 linfonodos dissecados por paciente ($dp=6,4$). Apenas uma paciente, a primeira desta série, não teve a sua axila dissecada, pois era portadora de carcinoma mucinoso puro, com 5 mm de diâmetro, axila clinicamente negativa, sem indicação para a linfadenectomia axilar.

O material proveniente da linfadenectomia axilar foi levado para a gama-câmara e comparado com o linfonodo sentinela. Em todos os casos a concentração do material radioativo foi bastante elevada no linfonodo sentinela e baixa nos outros linfonodos da axila. Em nenhum deles houve dúvida na caracterização do linfonodo sentinela em relação aos outros linfonodos.

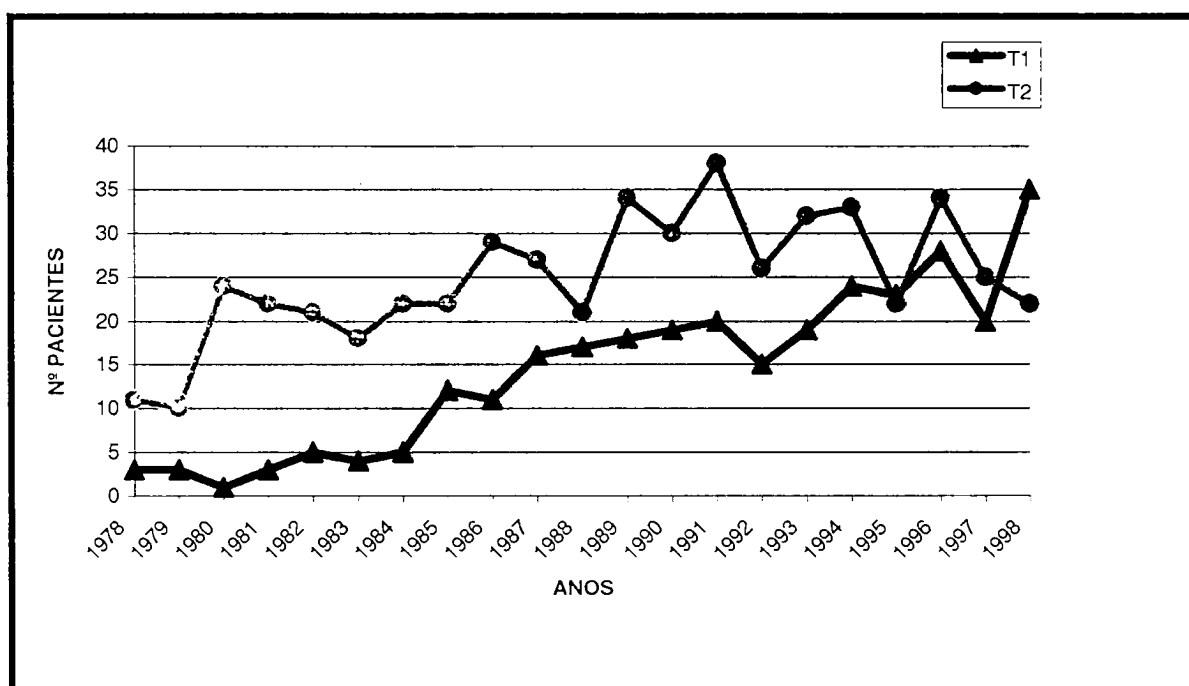
Os efeitos colaterais observados foram a palidez cutânea e a urina esverdeada, temporários, com duração inferior a 24 horas e relacionados ao azul patente. Não houveram outras complicações associadas.

Estes resultados justificaram o prosseguimento da pesquisa.

5.2 CASUÍSTICA

No Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG tem sido observado aumento no câncer de mama T1 e T2 nos últimos anos (GRÁFICO 2). Assim, foram recrutadas 54 pacientes que, inicialmente, preencheram os critérios de elegibilidade para este estudo. Dentre estas, duas foram excluídas devido apresentarem-se com doença multicêntrica ao exame anatomopatológico. Entre as 52 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, uma delas tinha diagnóstico de carcinoma de mama bilateral e foi incluída nesta série, submetida a duas biópsias do linfonodo sentinela.

GRÁFICO 2 – NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE MAMA T1 E T2 (UICC) - SERVIÇO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA - HNSG – CURITIBA - 1978-1998



FONTE: URBAN et al., 2001a, p. 217

Foram realizadas 51 linfadenectomias axilares nos 3 níveis de BERG²⁰, independente do comprometimento do linfonodo sentinela. Em apenas duas pacientes desta série este procedimento não foi realizado. A primeira, com 64 anos, apresentava um carcinoma mucinoso puro, medindo 5 mm de diâmetro e axila negativa ao exame clínico. A segunda, com 79 anos, carcinoma ductal invasor, com 15 mm de diâmetro, bem diferenciado na graduação histológica, optou por não fazer a linfadenectomia axilar.

5.3 PERFIL DAS PACIENTES

A idade das pacientes variou entre 33 e 88 anos (média =56,4 anos; dp=12,5) e o tamanho tumoral entre 5 e 50 mm (média=18 mm; dp=10,4) (GRÁFICO 3). As demais características das pacientes e dos tumores encontram-se nas TABELAS 9 e 10.

GRÁFICO 3 – FAIXA ETÁRIA DAS PACIENTES SUBMETIDAS À BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA ATRAVÉS DA ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMARA E DO CORANTE VITAL

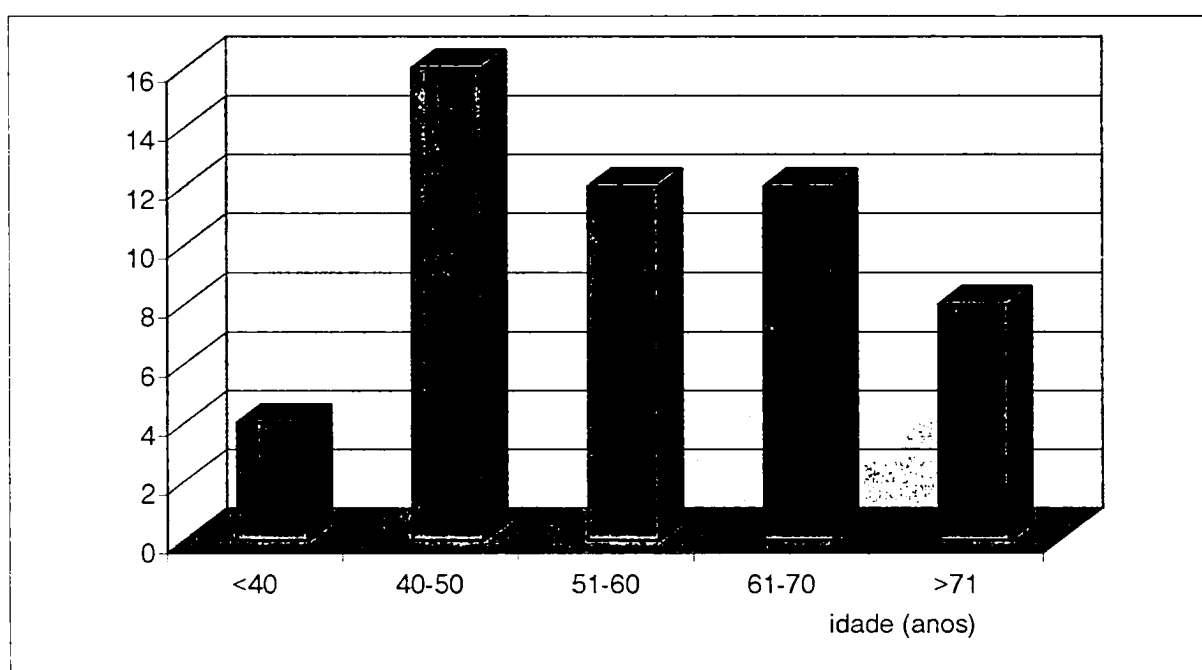


TABELA 9 - CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS À ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA E DO CORANTE VITAL PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

CARACTERÍSTICAS	n	%
Estado Menopausal		
• Pré-menopausa	19	36,5
• Pós-menopausa	33	63,5
Biópsia Excisional Prévia		
• Sim	14	26,4
• Não	39	73,6
Localização do Tumor		
• Mama direita	26	49
• Mama esquerda	27	51
• QSE	15	28,3
• QSI	6	11,3
• QQSS	6	11,3
• QQII	5	9,4
• QIE	11	20,7
• QII	1	1,9
• QQEE	4	7,5
• Central	5	9,4
Cirurgia		
• Mastectomia	28	52,8
• Quadrantectomia	25	47,2

TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DO TUMOR NAS PACIENTES SUBMETIDAS À ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA E DO CORANTE VITAL PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

CARACTERÍSTICAS DO TUMOR	N	%
Estádio T (TNM)		
• T1a	4	7,5
• T1b	16	30,2
• T1c	19	35,8
• T2	14	26,4
Histologia		
• Ductal	42	79,2
• Lobular	7	13,2
• Outros	4	7,5
Diferenciação histológica*		
• I	5	11,9
• II	32	76,2
• III	5	11,9

*Apenas nos carcinomas ductais.

5.4 RESULTADOS DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA COM A ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMARA E DO CORANTE VITAL INTRA-OPERATÓRIO

5.4.1 Identificação do Linfonodo Sentinela

Os índices de identificação do linfonodo sentinela com a linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara, com o azul patente e com a associação das duas técnicas encontram-se na TABELA 11.

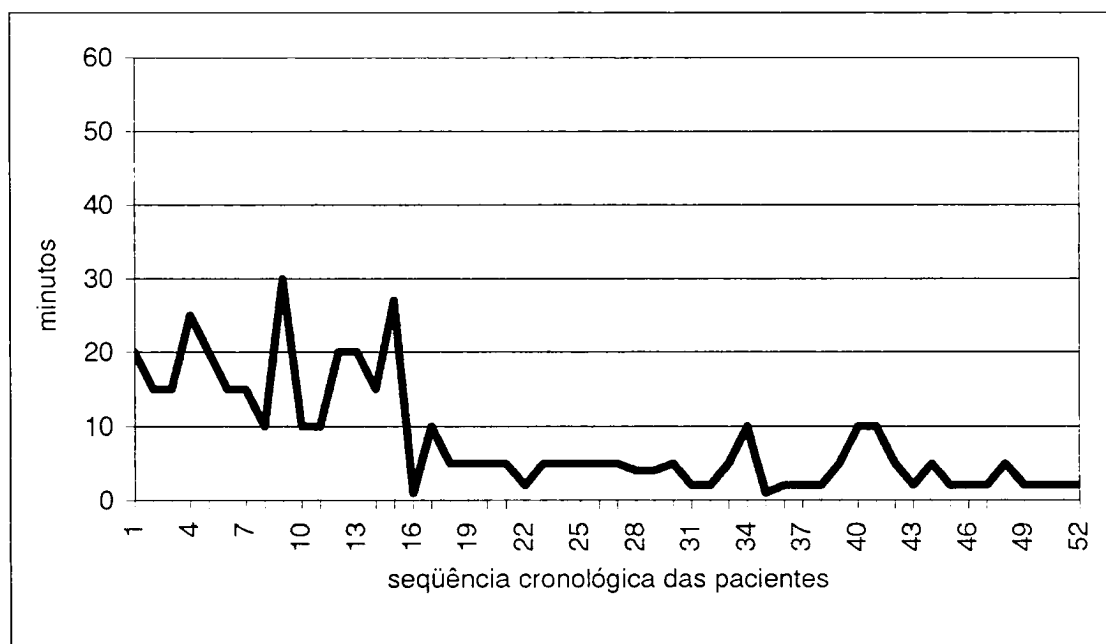
TABELA 11 - ÍNDICES DE IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA

IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA	n	%
Linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara	51/53	96,2
Azul patente intra-operatório	48/53	90,6
Técnica combinada	52/53	98,1

O tempo para o linfonodo sentinela ser identificado na linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara foi maior nas 16 primeiras pacientes (GRÁFICO 4). Em apenas uma paciente (1,9%) a cadeia mamária interna foi evidenciada na linfocintigrafia pré-operatória. Neste caso, havia três linfonodos que ficaram marcados com o material radioativo e, portanto, todos caracterizados como linfonodos sentinelas (os outros dois localizados na axila). Assim, a cadeia mamária interna foi explorada no 2º e 3º espaços intercostais. Apenas um linfonodo foi encontrado e sem comprometimento metastático. Na axila foi identificado apenas um linfonodo sentinela e que também foi negativo para malignidade. Esta drenagem linfática não habitual resultou em linfonodo sentinela falso-negativo. No exame anatomopatológico definitivo da axila houveram três linfonodos não sentinelas positivos, sendo um em cada nível de BERG²⁰.

A peça cirúrgica do esvaziamento axilar, nos 5 primeiros casos em que se utilizou o ^{99m}TC-fitato, foi comparada na gama-câmara com o linfonodo sentinela. O ^{99m}TC-fitato corou apenas este linfonodo e na axila não havia nenhum outro linfonodo marcado com este radiofármaco.

GRÁFICO 4 - RELAÇÃO ENTRE A EVOLUÇÃO CRONOLÓGICA DAS PACIENTES E O TEMPO NECESSÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM A LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA NA GAMA-CÂMERA



A linfocintigrafia apresentou duas falhas. No primeiro caso, o linfonodo sentinela não foi visualizado na gama-câmara (1,9%), mas o azul patente permitiu evidenciá-lo no intra-operatório e a biópsia pôde ser efetuada. Este linfonodo foi enviado para a gama-câmara e não estava marcado com o radiofármaco. A segunda falha ocorreu em outra paciente em que, apesar da linfocintigrafia ter identificado o linfonodo sentinela na gama-câmara, a área demarcada na pele não correspondia à localização correta deste linfonodo e nem ela, nem o azul patente, conseguiram sucesso na sua identificação (1,9%). O azul patente falhou em cinco pacientes (9,4%), sendo que em quatro delas a identificação pela linfocintigrafia no pré-operatório permitiu a sua identificação intra-operatória, através da amostragem linfonodal da área demarcada previamente. Em três dessas pacientes, foi preciso ressecar apenas um linfonodo, que estava destacado da gordura axilar na área marcada pela linfocintigrafia e que após a confirmação na gama-câmara, correspondia ao linfonodo sentinela. Em uma paciente, três linfonodos foram ressecados até se encontrar o que estivesse marcado com o radiofármaco.

Foram identificados 89 linfonodos sentinelas em 53 tumores de mama, com uma média de 1,7 linfonodos sentinelas/tumor de mama ($dp=1,1$). Na TABELA 12 encontram-se destacados os números de linfonodos sentinelas identificados.

TABELA 12 - NÚMERO DE LINFONODOS SENTINELAS IDENTIFICADOS NOS 53 TUMORES DE MAMA

Nº DE LINFONODOS SENTINELAS	Nº (%)
1	30 (56,6)
2	14 (26,4)
3	4 (7,5)
4	1 (1,9)
5	3 (5,7)
Nenhum	1 (1,9)
Total	53 (100,0)

5.4.2 Resultados Comparativos entre o Linfonodo Sentinela e a Linfadenectomia Axilar

O estado do linfonodo sentinela, em comparação aos demais linfonodos axilares, encontra-se na TABELA 13.

TABELA 13 - RESULTADOS REFERENTES AO COMPROMETIMENTO METASTÁTICO DO LINFONODO SENTINELA E DOS DEMAIS LINFONODOS AXILARES

ESTADO DOS LINFONODOS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Todos livres de metástases	34 (66,7)
Presença de metástases	17 (33,3)
• Apenas no linfonodo sentinela	7 (13,7)
• Linfonodo sentinela e nos demais linfonodos axilares	7 (13,7)
• Apenas nos linfonodos não sentinela	3 (5,9)
Total	51 (100,0)

A linfadenectomia axilar foi realizada em 50 pacientes, sendo que em uma delas foi bilateral. O número de linfonodos dissecados em cada axila variou de 8 a 27, com uma média de 18 linfonodos/esvaziamento axilar ($dp=10,4$). A concordância dos resultados do linfonodo sentinela com os resultados da axila nessas pacientes, sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e índice de falso negativo estão colocados na TABELA 14.

TABELA 14 - CONCORDÂNCIA ENTRE O LINFONODO SENTINELA IDENTIFICADO COM A TÉCNICA DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMARA ASSOCIADA AO CORANTE VITAL E A LINFADENECTOMIA AXILAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

LINFONODO SENTINELA	LINFONODOS AXILARES	Nº DE TUMORES (% DO TOTAL)
Positivo	Positivo	14 (27,4)
Negativo	Negativo	34 (66,7)
Negativo	Positivo	3 (5,9)
Total		51 (100,0)

- Sensibilidade = 82,3%
- Especificidade = 100%
- Valor preditivo positivo = 100%
- Valor preditivo negativo = 91,9%
 - Acurácia = 94,1%
- Índice de Falso negativo = 17,6%

Entre os casos de falso-negativo, duas apresentaram drenagem linfática anômala detectada na linfocintigrafia pré-operatória. Na primeira, com 75 anos, a drenagem visualizada na gama-câmara, se fez para a cadeia mamária interna e para 2 linfonodos axilares. O linfonodo sentinela da cadeia mamária interna e o axilar foram negativos (apenas 1 foi encontrado na axila). Na segunda paciente, a drenagem se fez para dois linfonodos axilares distantes, ambos negativos no exame definitivo. Na terceira paciente apenas um linfonodo sentinela foi identificado com a linfocintigrafia pré-operatória e o azul patente. Dentre estas pacientes, somente uma tinha biópsia excisional prévia na mama. Os dados destas pacientes se encontram na TABELA 15.

TABELA 15 – PACIENTES COM LINFONODO SENTINELA FALSO NEGATIVO

Nº	IDADE	HIST.	GH	TT(MM)	LOCAL	LINFOCINTIGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA Nº DE LS	LINFONODOS AXILARES POSITIVOS
1	75	CDI	2	8	QSE	3 *	3/21
2	46	CLI	-	20	QQSS	1	1/27
3	46	CDI	2	25	QSE	2	3/20

QSE = quadrante súpero-externo; QQSS = união de quadrantes superiores; TT = tamanho tumoral; HIST = histologia; GH = grau histológico; LS = linfonodo sentinela.

* Um linfonodo marcado na linfocintigrafia pré-operatória estava na cadeia mamária interna.

Nenhuma das variáveis testadas influenciou os resultados falso-negativo encontrados: biópsia prévia ($p=0,7089$); tipo de cirurgia ($p=0,9840$); tamanho do tumor ($p=0,9110$) e número de linfonodos sentinelas encontrados na linfocintigrafia ($p=0,5276$).

5.4.3 Efeitos Colaterais

Foram observados em todas as pacientes palidez cutânea temporária, com duração de algumas horas e urina esverdeada durante 24 a 48 horas. Em duas pacientes submetidas à quadrantectomia clássica, a pele onde foi injetado o azul patente ficou discretamente azulada em uma área limitada. Levou cerca de 10 semanas para que este corante fosse completamente absorvido, sem deixar marcas.

Não houve nenhuma reação alérgica com o azul patente nem com os radioisótopos empregados nesta série.

6 DISCUSSÃO

6.1 VALIDADE INTERNA

6.1.1 Delineamento da Pesquisa

A comprovação da capacidade do linfonodo sentinela estadiar corretamente a axila e de selecionar as pacientes que necessitam da linfadenectomia axilar, gerou novas expectativas de melhora no tratamento cirúrgico do câncer de mama (vide TABELAS 2, 3 e 4). Assim, a Sociedade Brasileira de Mastologia, em reunião de consenso em Salvador, no final do ano 2000, estabeleceu os critérios para esta técnica ser utilizada como alternativa à linfadenectomia axilar para as pacientes com câncer de mama T1 e T2 (UICC, P. 128-136), com axila negativa ao exame clínico (REUNIÃO DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2000).

A técnica ideal para biópsia do linfonodo sentinela deverá demonstrar índices seguros para sua identificação, confiabilidade nos seus resultados em relação à axila, permitir que se faça um estudo completo da drenagem linfática tumoral e, além disso, ter baixo custo e disponibilidade aos diversos centros envolvidos no diagnóstico e tratamento do câncer de mama.

A técnica do corante vital isolado para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama apresenta alguns problemas em relação aos princípios que foram destacados. O primeiro é a variabilidade nos seus índices de identificação deste linfonodo, comparados aos das técnicas envolvendo o *gama-probe*. O segundo é que não permite a avaliação completa de todos os possíveis sítios de drenagem linfática tumoral, como por exemplo, a cadeia mamária interna. Outras dificuldades também estão presentes na própria axila, pois alguns sítios onde o linfonodo sentinela já foi encontrado, como a região inter-peitoral ou os níveis II e III de BERG²⁰, acabam sendo mais difíceis de serem identificados com o corante vital isolado (BALE et al., 1999, p. 360-361). Estes dados fizeram com que o seu emprego isolado, esteja diminuindo em relação às outras técnicas com o *gama-probe* (SANDRUCCI et al., 1999, p. 425-434).

Com a técnica radioguiada utilizando o *gama-probe*, isolado ou em associação com o corante vital, é possível atingir melhores resultados na identificação do linfonodo sentinela e ainda estudar por completo a drenagem linfática tumoral (vide TABELAS 2, 3 e 4). Contudo, os custos do *gama-probe* ainda são elevados, variando de 12.000 até mais de 30.000 dólares. Com isso, limita sua maior difusão no Brasil e em outros países em desenvolvimento.

Entre as técnicas existentes para biópsia do linfonodo sentinela, o Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG tem experiência prévia com a do corante vital isolado. Este linfonodo foi identificado em 80% das pacientes (16/20). Este resultado, ainda que em concordância com a literatura, não foi considerado satisfatório para oferecer esta técnica como alternativa às pacientes (vide TABELA 2). Na medida em que se adquirisse maior experiência com o corante vital isolado, este índice poderia melhorar, entretanto, as dificuldades encontradas em algumas cirurgias em pacientes obesas, ou naquelas em que o linfonodo sentinela esteve localizado em regiões profundas na axila (níveis II e III de BERG²⁰) e que o mesmo só foi identificado em virtude da realização da linfadenectomia axilar completa, desestimularam o prosseguimento com esta técnica.

A partir do que foi apresentado, nenhuma das técnicas existentes conseguiu atingir todos os objetivos citados anteriormente. Isto motivou a busca de uma técnica alternativa, que pudesse aliar os bons resultados do *gama-probe* na identificação do linfonodo sentinela aos baixos custos e à facilidade de acesso do corante vital. A idéia da combinação da linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara com o corante vital intra-operatório para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama surgiu com este propósito.

6.1.2 Ética

A Resolução 196/96 representou um grande avanço para as pesquisas em seres humanos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997). Possibilitou a implantação, ampliação e aprimoramento dos Comitês de Ética em Pesquisa e uma melhor orientação aos pesquisadores. Contudo, 79,1% das revistas médicas brasileiras ainda não fazem menção aos aspectos éticos das pesquisas

(SARDENBERG et al., 1999, p. 295-302). Mesmo na pós-graduação, o que se verifica nas teses e dissertações são descrições curtas e superficiais nesta área, limitando-se a citar os códigos, o termo de consentimento livre e esclarecido e a aceitação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, sem refletir sobre a dimensão ética da pesquisa. Como crítica a este problema emergente, a análise ética desta pesquisa será discutida em detalhes, pois é parte integrante do método científico e da formação do pesquisador.

Cada pesquisa em seres humanos precisa ser um exercício de reflexão ética para o pesquisador e uma demonstração do compromisso deste e da comunidade científica com toda a sociedade. É por isso que as normas que regulamentam as pesquisas em seres humanos em todo o mundo procuram relacionar a necessidade da pesquisa com o imperativo moral e os princípios éticos.

A necessidade da pesquisa está fundamentada na expectativa de que o conhecimento e os avanços gerados por ela possam levar ao bem estar de toda a humanidade. Devido a isto, pesquisadores, universidades, instituições privadas e governamentais devem ter bem definidas as razões para realização de cada pesquisa: aliviar o sofrimento humano, validar teorias científicas ou sociais, dissipar a ignorância ou trabalhar para melhor compreensão do comportamento e da evolução humana (TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT, 1998). Neste estudo, a busca de uma técnica para melhorar a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama, que possa diminuir a mutilação cirúrgica, ter baixo custo e acesso universal, inclusive nos países em desenvolvimento, foi a base ética que norteou sua idealização.

O imperativo moral nas pesquisas em seres humanos é o respeito à dignidade humana. Aqui dois componentes fundamentais são destacados. O primeiro é a seleção dos sujeitos da pesquisa com fins moralmente aceitáveis em termos de benefícios para estes, para outros grupos e para o avanço do conhecimento científico. O segundo é o emprego de meios moralmente aceitáveis para atingir estes mesmos fins. O ponto chave para objeção moral de uma pesquisa é utilizar outro ser humano como meio para legitimar fins. Não é ético tratar pessoas como meios, objetos ou coisas. Agir desta forma fere a dignidade humana e empobrece toda humanidade (TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT, 1998; EMANUEL; WENDLER; GRADY, 2000, p. 2701-2711).

No documento da *National Bioethics Advisory Commission*, relacionado aos princípios éticos que guiam as pesquisas em seres humanos, são evocados honestidade, transparência e compromisso com o rigor metodológico e com os sujeitos da pesquisa. Além disso, determina que nenhuma pessoa poderá ser envolvida em pesquisa sem a proteção do termo de consentimento livre e esclarecido e da aprovação da pesquisa por um comitê de ética independente (MARGO, 2001, p. 40-43). Todos estes aspectos foram respeitados neste estudo.

O termo de consentimento livre e esclarecido é a decisão voluntária, tomada por pessoa autônoma e capaz, após processo informativo e deliberativo, visando à aceitação ou recusa da experimentação, sabendo da natureza da mesma, das suas conseqüências, riscos e benefícios. Os elementos indispensáveis na sua elaboração são: (1) conhecimento objetivo da experimentação e da sua duração; (2) ausência de coerção, pois é fruto do exercício da liberdade do sujeito; (3) direito de recusar ou interromper a experimentação sempre que julgar conveniente; (4) ausência de custos adicionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997; TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT, 1998; EMANUEL; WENDLER; GRADY, 2000, p. 2701-2711; URBAN et al., 2001b). Todos estes elementos estavam presentes no termo de consentimento livre e esclarecido deste estudo (APÊNDICE 1).

As pacientes foram selecionadas para este estudo de acordo com critérios científicos já estabelecidos na literatura para biópsia do linfonodo sentinela, sem qualquer discriminação relacionada à condição social ou origem étnica. A pesquisa envolveu pacientes particulares, de diversos convênios e também do Sistema Único de Saúde, indiscriminadamente e sem quaisquer custos adicionais. Além disso, foram respeitadas em sua autonomia, privacidade e confidencialidade. Os riscos e benefícios foram pesados antes de iniciá-la. O projeto piloto serviu como base para evitar a exposição de um número maior de pacientes, pois caso esta técnica testada não tivesse sucesso nesta fase, o estudo não prosseguiria. Todas foram monitoradas e asseguradas em seus direitos de serem amparadas na eventualidade de efeitos colaterais e que poderiam suspender sua participação a qualquer momento, se assim o desejassem. Não houve nenhum tipo de vínculo ou conflitos de interesse com empresas ou com a indústria farmacêutica.

Os benefícios potenciais dos resultados desta pesquisa, além de acrescentarem uma nova técnica às já existentes, também foram estendidos às pacientes desta pesquisa. Um deles foi a possibilidade de se encontrarem drenagens linfáticas anômalas na linfocintigrafia pré-operatória, com conseqüente biópsia e estadiamento de regiões que estão fora do esvaziamento axilar. Estas podem contribuir para análise prognóstica mais completa e, em alguns casos, até na conduta terapêutica. Outro foi o exame anatomopatológico do linfonodo sentinela, que é mais acurado e permite a detecção de micrometástases, que nem sempre são encontradas nas técnicas de rotina.

Contemplaram-se, desta forma, todos os critérios éticos para pesquisa.

6.1.3 Casuística e Método

O HNSG pertence à Comunidade das Irmãs de São Vicente de Paulo, possui 400 leitos e destaca-se dentro do estado do Paraná pela excelência dos seus serviços e por sua vocação para o ensino e a pesquisa. O Serviço de Cirurgia Oncológica deste hospital foi fundado em 1971 pelo Dr. Calixto Antônio Hakim Neto. Ocupa, em média, 75 leitos com pacientes particulares, de diversos convênios e do Sistema Único de Saúde, sendo 70% desses com pacientes em pré e pós-operatório, 20% em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico e 10% em cuidados paliativos. Realiza cerca de 1300 cirurgias/ano. Entre estas, as cirurgias mamárias tem se destacado, representando 12% deste total (aproximadamente 160 cirurgias/ano).

O GRÁFICO 2 ilustra o aumento no número de pacientes com câncer de mama T1 e T2 em 20 anos no Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG. Entre os 301 tumores T1 que foram operados neste período, 104 (34,5%) tinham metástases axilares comprovadas no exame anatomopatológico. Entre os 523 T2, 266 (50,8%) tinham axila positiva. Estes resultados demonstram que, neste serviço, grande parte dos esvaziamentos axilares nas pacientes com câncer de mama T1 e T2, não apresentam metástases. A preocupação com este fato fez com que a técnica do linfonodo sentinela fosse introduzida. Em novembro de 1997, iniciou-se a fase de aprendizado com o corante vital isolado e, na seqüência, com esta pesquisa, a partir de outubro de 1999.

O que está estabelecido na técnica do linfonodo sentinela é que ela pode ser indicada nas cirurgias conservadoras e nas mastectomias. Suas contra-indicações absolutas são: metástases axilares palpáveis, doença multifocal na mama, radioterapia prévia na axila ou na mama e cirurgias axilares ou mamárias extensas prévias e gestantes ou em fase de amamentação (MCMASTERS et al., 1998 p. 990-995). Com base nestes critérios, selecionaram-se as pacientes neste estudo.

Os fundamentos da associação entre duas técnicas distintas para biópsia do linfonodo sentinela, como elaborado neste estudo, encontram-se nos resultados favoráveis da combinação da técnica radioguiada com o gama-*probe* e do corante vital (vide TABELA 4). Estas confirmaram a complementaridade entre as duas técnicas, no sentido de aumentarem os índices de identificação do linfonodo sentinela.

6.1.4 Discussão dos Resultados deste Projeto

Nesta seção será apresentada a discussão dos resultados deste projeto, limitando-se às pacientes incluídas neste estudo. Optou-se, com finalidade didática, por dividi-la em quatro tópicos: perfil das pacientes, resultados na identificação do linfonodo sentinela, resultados comparativos do linfonodo sentinela com o esvaziamento axilar, efeitos colaterais e exposição dos cirurgiões e patologistas ao material radioativo.

6.1.4.1 Perfil das pacientes

Na distribuição das pacientes deste estudo, predominaram as pacientes na pós-menopausa. Quanto à faixa etária, a maioria destas estava na quarta década. Estes resultados são os esperados dentro da epidemiologia do câncer de mama.

A distribuição quanto à lateralidade do tumor (direita ou esquerda) e tipo de cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia) foi homogênea. A maioria das pacientes não realizaram biópsia prévia na mama e predominaram os tumores localizados em QSE e QIE, ductais e com diferenciação histológica categoria II.

Na avaliação das características dos tumores, apenas quatro pacientes desta amostra foram T1a e as demais T1b, T1c e T2, tiveram distribuições semelhantes

(UICC, P. 128-136). Estes resultados estão em conformidade com os encontrados na literatura nos países desenvolvidos (vide TABELA 1). Apesar disso, é preciso salientar que esta amostra é a seleção das pacientes com os tumores mais precoces dentro do Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG e não representa a realidade do serviço, que ainda recebe um grande número de pacientes com tumores avançados.

6.1.4.2 Resultados na identificação do linfonodo sentinela

Os resultados obtidos com o projeto piloto na identificação do linfonodo sentinela em todas as pacientes, foram considerados satisfatórios e estimularam a continuidade da pesquisa.

A linfocintigrafia pré-operatória teve uma distribuição bi-modal no tempo entre a injeção e a identificação do linfonodo sentinela. Nas primeiras 16 pacientes, este tempo foi maior do que nas demais (vide GRÁFICO 3), porque aguardava-se com a gama-câmara fixa na posição anterior durante vários minutos. Como as imagens obtidas são unidimensionais e a área da injeção do material radioativo ocupa grande parte do foco (vide ILUSTRAÇÃO 1), algumas vezes não era possível identificar o linfonodo sentinela apenas na incidência anterior. A mudança da posição da gama-câmara a cada dois minutos permitiu que se identificasse o linfonodo sentinela em menos de dez minutos, na maioria dos casos subsequentes.

O radiofármaco não progrediu do sítio de injeção para o linfonodo sentinela em apenas uma paciente, mas o corante vital permitiu que se realizasse a biópsia deste linfonodo sem maiores problemas. Neste caso, o linfonodo corado pelo azul patente não estava marcado com material radioativo, configurando falha na progressão do radiofármaco ^{99m}Tc -sulfeto de antimônio. Esta falha talvez pudesse ter sido evitada, caso se fizessem outras tomadas de imagem após algumas horas.

O corante vital não permitiu a identificação do linfonodo sentinela em cinco pacientes. Nestas, a amostragem da axila no local marcado pela linfocintigrafia permitiu que se identificasse este linfonodo em quatro pacientes. Esta amostragem não apresentou dificuldades técnicas, pois, na maioria das vezes, o linfonodo sentinela era palpável ou destacava-se da gordura axilar durante a dissecação na

área demarcada. Apenas em uma paciente o linfonodo sentinela não foi identificado, pois o azul patente não o corou e todos os três linfonodos amostrados na região demarcada pela linfocintigrafia não estavam marcados com material radioativo. É preciso destacar que quando ocorre a falha do corante vital, a marcação pela linfocintigrafia em dois pontos, um representando a projeção lateral direta do linfonodo na axila e o outro anterior, indicando a sua profundidade, torna-se fundamental para guiar a amostragem correta da área a ser biopsiada.

Os resultados da combinação das duas técnicas em relação à identificação do linfonodo sentinela repetiram o sucesso encontrado no projeto piloto. Na maioria das vezes, o linfonodo sentinela era único e também o único foco de metástases axilares (vide TABELAS 12 e 13). Nos casos em que foram identificados mais do que um linfonodo sentinela com o corante vital na gama-câmara era possível estabelecer diferenças na sua marcação com o material radioativo. É mais provável que aquele com marcação mais intensa fosse o verdadeiro linfonodo sentinela. Contudo, esta hipótese não foi testada neste estudo.

6.1.4.3 Resultados comparativos do linfonodo sentinela com a linfadenectomia axilar

A comparação entre os resultados do linfonodo sentinela em relação ao comprometimento metastático deste e da axila apresentou um alto nível de concordância. A especificidade e o valor preditivo positivo da técnica do linfonodo sentinela não trazem informações relevantes e esta análise é excluída na maioria dos estudos, pois sempre que a axila é negativa o linfonodo sentinela também é negativo, pois é parte integrante dessa. Da mesma forma, quando o linfonodo sentinela é positivo, a axila também será positiva.

Entre as três pacientes com falso-negativo, duas apresentaram drenagem para mais de um linfonodo sentinela na linfocintigrafia pré-operatória. Foram as únicas pacientes desta série em que isto ocorreu. Não foi significativo na análise estatística, mas com amostras maiores, é possível que se faça uma análise melhor deste achado (vide TABELA 15).

6.1.4.4 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais encontrados nesta série de pacientes não foram considerados importantes. A palidez cutânea temporária e urina esverdeada não incomodaram as pacientes. As duas pacientes em que a pele ficou azulada na área da injeção do corante vital, relataram desconforto enquanto ele não foi absorvido.

6.2 DISCUSSÃO GERAL COM A LITERATURA

Nesta seção serão discutidos os resultados mais importantes desta pesquisa em relação às principais observações existentes na literatura mundial, procurando estabelecer a validade externa desta pesquisa e a sua contribuição para o campo do linfonodo sentinela no câncer de mama.

6.2.1 Esvaziamento Axilar e Linfonodo Sentinela

O princípio existente em Cirurgia Oncológica da ressecção em bloco do tumor primário e da sua drenagem linfática, completa ou parcial, continua sendo parte integrante na terapêutica da maioria das neoplasias sólidas malignas (CADY, 2001, p. 777-792). Entretanto, a realização do esvaziamento axilar no câncer de mama é controversa em muitos pontos. Uma série de progressos na saúde pública, relacionados à maior difusão do *screening* mamográfico nos países desenvolvidos e à detecção mais precoce do câncer de mama, aliados ao melhor entendimento dos seus mecanismos fisiopatológicos de progressão tumoral, ao desenvolvimento de novos fatores preditivos e prognósticos, contribuíram para que o interesse nessa área fosse renovado. O manejo da axila se transformou em um verdadeiro desafio aos paradigmas oncológicos, como a derradeira das grandes morbididades cirúrgicas no câncer de mama (DENT, 1996, p. 1125-1127; CADY, 1997, p. 55-58; CADY, 2001, p. 777-792).

Nos últimos anos, o tamanho médio dos novos tumores de mama diminuiu nos países que realizam *screening* mamográfico, passando de 2,1 cm para 1,5 cm, em média. Entre 1989 e 1993, nos EUA, cerca de 30% de todos os tumores de mama invasivos tinham menos de 1 cm. Além disso, estima-se que se toda a população acima de 40 anos fizesse *screening* mamográfico, esse diâmetro seria de 1 cm, sendo que 20 a 40% apresentar-se-iam com carcinoma ductal in-situ (CADY, 1997, p. 55-58). Mesmo no nosso meio, com *screening* irregular, no Serviço de Cirurgia Oncológica do HNSG, os tumores menores do que 2 cm, classificados como T1 pelos critérios da UICC (1998, p. 128-136), registraram importante crescimento nos últimos 20 anos (vide GRÁFICO 1).

Assim como na saúde pública, também houveram progressos no entendimento dos mecanismos de progressão do câncer de mama e no desenvolvimento de novos fatores preditivos e prognósticos. O conceito de HALSTED (1895, p. 1894-1895), sobre a importância da disseminação linfática na progressão do câncer de mama e de que o sucesso em termos de curabilidade para esta doença seria proporcional à radicalidade cirúrgica, vigorou durante várias décadas. Com os resultados dos ensaios clínicos do Guy's Hospital de Londres e do protocolo B-04 do NSABBP, começaram a surgir dúvidas sobre a validade deste conceito. A partir disso, as metástases nos linfonodos axilares passaram a ser consideradas como indicadores e não mais como determinantes do prognóstico no câncer de mama (FENTIMAN, 1999, p. 5-8; FISHER et al., 1985b, p. 665-673).

Os avanços na biologia molecular nos últimos anos não apenas ampliaram os conhecimentos sobre a carcinogênese, mas também providenciaram ampla gama de novos fatores preditivos e prognósticos no câncer de mama. Os receptores hormonais, ploidia tumoral, fração de fase-S, fatores de crescimento, angiogênese tumoral, oncogenes e seus produtos, quando combinados ao tamanho tumoral, localização, tipo e graduação histológica, idade e estado menopausal, podem, em alguns casos, substituir a informação do esvaziamento axilar e/ou auxiliar na avaliação preditiva e prognóstica das pacientes (SIGURDSSON et al., 1990, p. 1045-1053; WEIDNER et al., 1991, p. 1-8; MCGUIRE; CLARK, 1992, p. 1756-1761; HEIMANN et al., 1996, p. 1764-1769; SIMPSON et al., 1996, p. 2077-2085; SILVESTRINI et al., 1997, p. 122-127; GASPARINI, 1998, p. 321-331; OSBORNE, 1998, p. 227-238; PAGE; JENSEN; SIMPSON, 1998, p. 195-208; WENGER; CLARK, 1998, p. 255-265; BRYANT et al., 1998, p. 239-253; MÉNARD; TAGLIABUE; COLNAGHI, 1998, p. 137-145; HAYES; TRACK; HARRIS, 1998, p. 305-319; HENDERSON; PATEK, 1998, p. 261-288; ZUCALI et al., 1998, p. 1363-1366; FITZGIBBONS et al., 2000, p. 966-978; CORADINI et al., 2000, p. 2702-2709; DOWSETT et al., 2000, p. 170-176; FISHER et al., 2001, p. 112-120; BAST et al., 2001, p. 1865-1878; SLAMON et al., 2001, p. 783-792). Além disso, a comprovação do sucesso da terapia sistêmica adjuvante para melhoria da sobrevida das pacientes com câncer de mama, encontrado também nos estádios iniciais, tem estimulado o desenvolvimento de novos fatores preditivos e prognósticos, pois

algumas pacientes, classificadas dentro do grupo considerado como de alto risco para progressão da doença, se beneficiam do tratamento quimioterápico adjuvante, independente do comprometimento axilar (EBCTCG, 1998a, p. 930-942; EBCTCG, 1998b, p. 1461-1467; HORTOBAGYI, 1998, p. 974-984; EIFEL et al., 2001, p. 979-989; FISHER et al., 2001, p. 112-120; BUCHOLZ et al., 2001, p. 2240-2246; COLE et al., 2001, p. 277-286; GOLDBIRSCHE et al., 2001, p. 3817-3827).

Os progressos em todos estes setores apresentados direcionaram os esforços para maior individualização do tratamento cirúrgico da axila no câncer de mama. O linfonodo sentinela surgiu com esta finalidade. Segue os mesmos princípios da Cirurgia Oncológica relativos ao tratamento linfonodal e a necessidade do estudo acurado da axila no câncer de mama, mas busca também a redução na morbidade cirúrgica através da seleção das pacientes que necessitam do esvaziamento axilar. Nesse conceito, após a biópsia desse linfonodo, se o exame anatomopatológico revelar que o mesmo não está comprometido por metástase, então pode-se assumir que existem poucas possibilidades de encontrarem-se metástases em outros linfonodos axilares distais a ele e de que o tumor esteja confinado ao seu leito primário. Entretanto, a presença de metástase para o linfonodo sentinela pode ser um bom indicador da necessidade do esvaziamento axilar e marcador de doença mais avançada (GIULIANO et al., 1994, p. 391-401; GUENTHER; KRISHNAMOORTHY; TAN., 1997, p. 336-340; GIULIANO et al., 1997b, p. 2345-2340; VERONESI et al., 1997, p. 1864-1867; GALIMBERTI; ZURRIDA; LUINI, 1998, p. 8-10; BORGSTEIN et al., 1998, p. 275-283; BOSTICK, 1998, p. 645-651; CICCIO et al., 1998, p. 2080-2084; MCINTOSH; PURUSHOTHAM, 1998, P. 1347-1356; KRAG et al., 1998, p. 941-946; GIULIANO, 1999, p. 520-521; VERONESI et al., 1999a, p. 368-373).

6.2.2 Dificuldades e Limitações da Técnica do Linfonodo Sentinela

Na técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama poderão ocorrer problemas com a sua identificação e com a segurança dos seus resultados. Nesta última situação, as conseqüências esperadas destas falhas são o estadiamento incorreto da axila e o tratamento cirúrgico loco-regional incompleto. Não se sabe

ainda se isto poderá influenciar na sobrevida das pacientes. Entre as prováveis causas de falência desta técnica encontram-se: biópsia excisional prévia na mama, injeção do material dentro da cavidade de biópsia, volume inadequado do material injetado, dispersão irregular ou massagem insuficiente no local, tumores multicêntricos e drenagem para cadeia mamária interna. Outros fatores também relatados são a reação inflamatória no local e a obstrução dos canais linfáticos por células tumorais e a quimioterapia primária ou neoadjuvante.

As dúvidas sobre a possível interferência da biópsia excisional prévia para identificação e acurácia do linfonodo sentinela estiveram presentes desde os estudos iniciais com esta técnica no câncer de mama. Chegou a ser considerada como contra-indicação relativa para esta técnica (MCMASTERS et al., 1998, p. 990-995). FELDMAN et al (1999, p. 248-254) defendem que biópsia excisional prévia não interfere na identificação do linfonodo sentinela, mas pode diminuir a acurácia deste linfonodo em relação à axila. Outros autores discordam deste ponto de vista pois não encontraram em suas séries diferenças estatísticas significativas nos padrões de identificação ou na acurácia da técnica (MINER et al., 1999, p. 493-499; HAIGH et al., 2000, p. 21-27). Outros pontos importantes também não foram elucidados. Não se conhece o volume máximo de tecido mamário que pode ser retirado sem prejuízo para a técnica do linfonodo sentinela e nem se o tempo entre a biópsia excisional e a biópsia do linfonodo sentinela tem influência nestes resultados. O processo de cicatrização passa por fases que podem alterar o fluxo linfático e as conseqüências deste fato ainda não foram estudadas para a técnica do linfonodo sentinela. Neste estudo, a biópsia excisional prévia não interferiu nos resultados do linfonodo sentinela, mas a amostra é pequena para esta conclusão.

Os corantes vitais e os radiofármacos podem se dispersar de maneira irregular nos tecidos, dificultando a identificação do linfonodo sentinela. O tempo inadequado entre a injeção e a cirurgia, a massagem no sítio de injeção e outros parâmetros clínicos e anatomopatológicos foram testados em vários estudos como seus possíveis causadores. Apenas a massagem no sítio de injeção é que aumentou o índice de identificação do linfonodo sentinela com o corante vital e com o radiofármaco (KRAUSZ et al., 2001, p. 25-32; BASS et al., 2001, p. 9-16). Devido

a isto, esta massagem fez parte da técnica empregada neste estudo tanto na linfocintigrafia na gama-câmara, quanto com o corante vital.

A dispersão irregular dos corantes vitais e dos radiofármacos pode levar ao surgimento de mais de um linfonodo sentinela. Estes múltiplos linfonodos sentinelas tem sido estudados no sentido de se encontrar o seu significado, pois contrariam o conceito clássico do linfonodo sentinela proposto por GOULD *et al* (1960, p. 77-78), CABANAS (1977, p. 456-466) e MORTON *et al* (1992, p. 392-399). Quando estes estão marcados com o radiofármaco, são considerados todos como linfonodos sentinelas. No caso do corante vital isolado, a recomendação da maioria dos autores é de que se faça a biópsia de todos os linfonodos corados para se evitar o falso-negativo. Devido a este fato, em todas as séries da literatura aparecem pacientes com mais de um linfonodo considerado como sentinela, independente da técnica empregada. Nesta pesquisa, a média de linfonodos sentinelas por paciente foi de 1,7 (dp=1,1), variando de 1 a 5 linfonodos sentinelas encontrados. Na maioria das vezes foi identificado um linfonodo sentinela, confirmando o conceito de que ele seja único e que o surgimento de outros linfonodos seja devido às limitações existentes em cada técnica (vide TABELA 12). Outro resultado importante para o conceito do linfonodo sentinela é que na maioria das vezes em que a axila esteve comprometida, este linfonodo era o único a apresentar as metástases (vide TABELA 13). Como os achados com esta técnica foram semelhantes aos demais na literatura, confirmou a sua validade para estes pontos apresentados.

Alguns estudos demonstraram que, ao se identificarem múltiplos linfonodos sentinelas, aumenta-se a acurácia da técnica. Além disso, que a combinação do corante vital e do gama-*probe* é a forma mais efetiva para detectá-los (WONG *et al.*, 2001a, p. 563-568). Devido a estes resultados, existem autores que sugerem que não deva existir um número absoluto de linfonodos sentinelas e que todos aqueles linfonodos que estiverem marcados com o corante vital ou com o radiofármaco precisam ser removidos (MCCARTER *et al.*, 2001, p. 692-697; HEUSER *et al.*, 2001, p. 125-132). Contudo, antes de se concluir que é necessário encontrar mais de um linfonodo sentinela para melhorar a acurácia, é preciso estabelecer se as técnicas e os radiofármacos que foram empregados nos estudos que chegaram a estas conclusões não facilitaram estes resultados, como possíveis fatores de

confusão. O ^{99m}TC -sulfeto de antimônio, empregado nas 40 primeiras pacientes desta série, devido a suas propriedades físico-químicas e das reações biológicas que desencadeia, marcou vários linfonodos axilares. Mas o primeiro linfonodo da drenagem linfática tumoral, o verdadeiro sentinela, era bem evidente e destacava-se dos demais. O ^{99m}TC -fitato, por outro lado, marcou apenas o linfonodo sentinela em todos os 14 casos onde foi empregado. O dois únicos casos em que apareceram mais de um linfonodo sentinela na linfocintigrafia na gama-câmara, resultaram em falso-negativo. Este resultado contrastante não teve diferença estatística significativa devido ao tamanho da amostra. Radiofármacos com partículas de tamanho maior tendem a permanecer, na maioria das vezes, em um único linfonodo, sem que exista prejuízo para a acuracidade da técnica do linfonodo sentinela (VERONESI et al. 1999, p. 368-373).

Os tumores multicêntricos são considerados, para a maioria dos autores e pela Sociedade Brasileira de Mastologia, como contra-indicação absoluta para a biópsia do linfonodo sentinela, pela possibilidade de existirem múltiplos focos de drenagem linfática de cada tumor (MCMASTERS et al., 1998, p. 990-995; REUNIÃO DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2000). Devido a isto, pacientes com estes tumores foram excluídas deste estudo. Entretanto, SCHRENK e WAYAND (2001, p. 122) conseguiram identificar todos os linfonodo sentinelas em uma série de 19 pacientes com tumores multicêntricos de mama. Não houve falso-negativo e a acurácia foi de 100%. Estes resultados, contudo, necessitam de comprovação em séries maiores.

Embora as metástases para a cadeia mamária interna estejam presentes em cerca de 20% das pacientes com câncer de mama e tenham importantes implicações para o prognóstico, o esvaziamento ou a biópsia desta cadeia para estadiamento foram abandonados (VERONESI; VALAGUSSA, 1981, p. 170-175; ROSEMAN; JAMES, 1982, p. 1426-1429; VERONESI et al., 1985, p. 702-707; NOGUCHI et al., 1993, p. 242-246; VERONESI et al., 1999b, p. 1320-1325; SUGG et al., 2000, p. 188-192). Contudo, o desenvolvimento das técnicas do linfonodo sentinela, principalmente aquelas que empregam o gama-probe, fez ressurgir a polêmica se estes linfonodos devem ou não serem biopsiados (TABELAS 3 e 4). Muitos autores defendem que, na eventualidade do linfonodo sentinela estar

localizado na cadeia mamária interna, ele deve ser biopsiado e enviado para exame anatomopatológico, pois os seus resultados poderão influenciar na decisão sobre o tratamento adjuvante, caso existirem metástases neste linfonodo (VERONESI, 1999, p. 1-2; VERONESI et al., 1999b, p. 1320-1325; JOHNSON et al., 2000, p. 386-388; JANSEN et al., 2000, p. 920-925; VAN DER ENT et al., 2001, p. 79-84; NOGUCHI et al., 2000, p. 75-78). A única paciente com linfonodo sentinela na cadeia mamária interna desta série, resultou em falso-negativo e teve outros linfonodos sentinelas também na axila.

A cadeia mamária interna não é causa de falência da técnica do linfonodo sentinela, mas a não elucidação deste antigo dilema no câncer de mama pode ser limitante para determinação das funções da biópsia do linfonodo sentinela: ele deve servir apenas para a tomada de decisão no esvaziamento axilar ou também para estadiamento mais acurado no câncer de mama? A resposta afirmativa a esta segunda questão pode implicar não apenas na biópsia da cadeia mamária interna, quando esta for o sítio do linfonodo sentinela, mas também abrir prerrogativas para outras situações polêmicas, como o linfonodo sentinela no CDIS e na mastectomia profilática (PENDAS et al., 2000, p. 15-20; KLAUBER-DEMORE et al., 2000, p. 636-642; DUPONT et al., 2000, p. 274-277; COX et al., 2001, p. 513-521; LAGIOS; SILVERSTEIN, 2001, p. 275-277).

A obstrução dos canais linfáticos peritumorais por células neoplásicas pode ocorrer em tumores mais avançados. Isto criou a expectativa de que os resultados nestes tumores seriam piores do que nos tumores precoces. Entre os tumores T1 e T2, os índices de sucesso na identificação do linfonodo sentinela e a sua acurácia têm sido semelhantes na literatura (BASS et al., 1999b, p. 857-862; OLSON JR et al., 2000, p. 593-599; CANAVESE et al., 2000b, p. 61-68). Por outro lado, nos tumores T3, GIULIANO *et al* (1997b, p. 2345-2350) em sua segunda série de pacientes, deixaram de incluí-los como uma das maneiras de conseguir resultados superiores na identificação do linfonodo sentinela. Além disso, nos tumores T3 as chances de comprometimento axilar por metástases são muito elevadas, em torno de 80% (WONG et al., 2001b, p. 664-691) Sendo assim, é pouco provável que se justifique a relação custo-benefício da técnica do linfonodo sentinela nos tumores T3 e devido a isso não foram incluídos neste estudo.

Outra limitação à técnica do linfonodo sentinela é a quimioterapia primária ou neoadjuvante. Ela é mais indicada nas pacientes com tumores localmente avançados e algumas vezes a resposta é completa, não se encontrando mais o tumor primário nem as metástases axilares. Apesar de alguns estudos em quimioterapia neoadjuvante terem encontrado resultados em termos de identificação e acurácia do linfonodo sentinela, semelhantes aos observados nos tumores iniciais, outros encontraram diminuição na segurança do linfonodo sentinela predizer o estado da axila nestes casos (BEDROSIAN et al., 2000, p. 2540-2545; COHEN et al., 2000, p. 1266-1272; NASON et al., 2000, p. 2187-2194). Com isso, considera-se que a quimioterapia primária é fator limitante na acuracidade da técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama e como as metástases axilares estão presentes na maioria dos tumores localmente avançados, a indicação do esvaziamento axilar permanece. Este foi um dos critérios de exclusão deste estudo.

Em algumas pacientes, apesar da indicação e da seleção correta para a biópsia do linfonodo sentinela, ele não é identificado na cirurgia. Causas prováveis para este tipo de situação, além da inexperiência com a técnica, podem ser explicadas porque algumas vezes os linfonodos são substituídos por tecido gorduroso em pacientes idosas e, nesses casos, não se encontra linfonodo no local marcado. Outra causa é o comprometimento extenso da axila por metástases, o que dificultaria a circulação linfática nesta região (KRAG, 1998, p. 951-1018). A própria presença da metástase dentro do linfonodo, substituindo e alterando a função dos macrófagos, impede a fagocitose dos radiofármacos (MARIANI et al., 2001, p. 1198-1215). GUENTHER (1999, p. 991-994), em 47 pacientes da sua série onde não foi identificado o linfonodo sentinela com o corante vital, encontrou 34% de comprometimento axilar nesse grupo. Indica, dessa maneira, que essas pacientes onde houve falha na identificação do linfonodo sentinela devam ser submetidas ao esvaziamento axilar de rotina. Na única paciente desta série em que o linfonodo sentinela não foi identificado com nenhuma das técnicas, a axila não estava comprometida por metástases.

A morbidade associada à biópsia do linfonodo sentinela é mínima. Existem poucos relatos de linfedema, que também devem ser considerados como falhas da técnica, pois ela visa evitar efeitos colaterais. (SCHRENK et al., 2000, p. 608-614;

SENER et al., 2001, p. 748-752). Também não houveram óbitos relacionados, mesmo nos raros casos relatados de reações alérgicas graves ao corante vital. Neste estudo não foram observados efeitos colaterais graves ao azul patente e aos radiofármacos utilizados.

Um dos efeitos mais temidos na técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama é a recorrência local nas pacientes onde não foi realizado o esvaziamento axilar. Existem poucos estudos que apresentaram resultados a longo prazo em pacientes operadas apenas com esta técnica, sem o esvaziamento axilar e em nenhum deles foi relatada recorrência axilar (GIULIANO et al., 2000, p. 2553-2559; SCHRENK et al., 2001, p. 165-170) A confirmação para esta dúvida tão importante surgirá de vários ensaios clínicos em andamento.

A questão das dificuldades e limitações com a técnica do linfonodo sentinela é fundamental para a sua aplicação na prática nas pacientes com o câncer de mama. A tolerância com os índices de falso-negativo, por exemplo, tende a ser maior entre os profissionais do que entre as pacientes. Muitas destas preferem ter seus linfonodos removidos, mesmo correndo o risco do linfedema e dos outros efeitos colaterais do esvaziamento axilar, do que enfrentar a possibilidade do falso-negativo com o linfonodo sentinela (ROZENBERG; LIEBENS; HAM, 1999, p. 1937-1938). A reflexão sobre estes pontos serve como estímulo para aplicação da técnica do linfonodo sentinela em pacientes bem selecionadas e esclarecidas, equipe médica capacitada e com experiência.

6.2.3 Linfocintigrafia na Gama-Câmara Associada ao Corante Vital

6.2.3.1 Linfocintigrafia no câncer de mama

No câncer de mama, na fase “pré-linfonodo sentinela”, as linfocintigrafias foram testadas com vários radiofármacos e técnicas de injeção diversas, no sentido de se encontrarem imagens que sugerissem comprometimento metastático axilar e de outras cadeias linfáticas, tais como mamária interna e supra-clavicular. Alguns autores observaram progressão mais lenta do radiofármaco ou detecção de menos focos de atividade na axila, quando esta estava severamente comprometida por

metástases. Também foi sugerido que este exame poderia auxiliar no planejamento da radioterapia, quando fosse detectada progressão do radiofármaco fora da axila (GABELLE et al., 1981, p. 3067-3070; MUDUM et al., 2001, p. 405-411). Entretanto, os resultados obtidos nestes estudos não permitiram substituir a cirurgia axilar por esta técnica, pois a sua acurácia era tão baixa, que foi comparável aos resultados do exame clínico (MCLEAN, 1986, p. 1116-1124).

A imagem pré-operatória na gama-câmara para a técnica do gama-*probe* deveria funcionar como um mapa, com objetivo de aumentar o nível de confiança na determinação do linfonodo sentinela e de eventuais linfonodos secundários que possam estar marcados com o radiofármaco. Outra vantagem estaria no planejamento pré-operatório da incisão na axila, baseada no conhecimento prévio da localização do linfonodo sentinela e dos linfonodos secundários. Na ausência destas imagens os cirurgiões devem ressecar todos os linfonodos que estiverem marcados, pois não é possível saber com exatidão qual deles é o verdadeiro linfonodo sentinela. Entretanto, os resultados obtidos em alguns estudos voltados a este tema não conseguiram confirmar estas hipóteses e não estão comprovadas vantagens na realização da linfocintigrafia na gama-câmara para a técnica com o gama-*probe* (MARIANI et al., 2001, p. 1198-1215). Para a técnica empregada neste estudo, a linfocintigrafia na gama-câmara auxiliou na biópsia do linfonodo sentinela com o corante vital, identificou este linfonodo na cadeia mamária interna e orientou a biópsia do linfonodo sentinela quando o corante vital falhou.

6.2.3.2 Radiofármacos

Com a introdução da cirurgia radioguiada com o gama-*probe* para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama, tornou-se fundamental o estudo das propriedades físico-químicas dos radiofármacos e das reações desencadeadas por eles no organismo. Essas propriedades devem possibilitar o transporte dos radiofármacos através do fluxo linfático proveniente do tumor primário, até eles ficarem retidos no linfonodo sentinela. Para permanecerem neste linfonodo, precisam ser fagocitados pelos macrófagos existentes nos seus espaços sinusoidais. Este processo está na dependência da carga negativa da superfície

molecular dos radiofármacos, da capacidade antigênica destes e da sua opsonização preliminar na circulação linfática. O sistema complemento, através dos seus componentes C3, C4B e C5 e algumas α e β -globulinas, ativam receptores de membrana nos macrófagos, facilitando a fagocitose. Assim, o sucesso das técnicas radioguiadas pode ser obtido tanto com compostos inorgânicos (^{198}Au -colóide, $^{99\text{m}}\text{TC}$ -sulfeto de antimônio, $^{99\text{m}}\text{TC}$ -colóide-sulfúricos, $^{99\text{m}}\text{TC}$ -rhenium sulfídico) quanto derivados de substâncias biológicas (nano- ou microcolóides de albumina sérica humana) (MARIANI et al., 2001, p. 1198-1215).

No Brasil, o $^{99\text{m}}\text{TC}$ -dextran (tamanho médio da partícula aproximado de 2 nm) e $^{99\text{m}}\text{TC}$ -fitato (tamanho médio da partícula aproximado de 1 a 15 nm) são os radiofármacos mais utilizados nas linfocintigrafias para biópsia do linfonodo sentinela. O primeiro já teve os seus resultados divulgados na literatura em dois estudos, sendo que um deles relatou a experiência de um grupo brasileiro, em Porto Alegre (OFFODILE et al., 1998, p. 1704-1708; XAVIER et al., 2001, p. 1109-1107). Em relação ao $^{99\text{m}}\text{TC}$ -fitato, este foi aprovado para cintilografias hepáticas, onde é utilizado e não existem relatos de efeitos colaterais com o seu uso. É provável que o Brasil seja o país com a maior experiência com este radiofármaco na técnica do linfonodo sentinela no câncer de mama, contudo os seus resultados são ainda precoces (GALEB et al., 1999, p. 107-114).

O $^{99\text{m}}\text{TC}$ -sulfeto de antimônio e o $^{99\text{m}}\text{TC}$ -fitato, que foram utilizados na linfocintigrafia pré-operatória deste estudo, são radiofármacos com partículas pequenas. Entretanto, o primeiro, por motivos não conhecidos, relacionados às suas propriedades físico-químicas e de resposta imunológica local, marcou outros linfonodos axilares além do linfonodo sentinela. Esta marcação não afetou a identificação do linfonodo sentinela. Os índices de radioatividade eram discretos nos linfonodos axilares, em comparação aos do linfonodo sentinela, que foram elevados (vide ILUSTRAÇÃO 5). Com o $^{99\text{m}}\text{TC}$ -fitato, apenas o linfonodo sentinela foi marcado. A substituição do $^{99\text{m}}\text{TC}$ -sulfeto de antimônio pelo $^{99\text{m}}\text{TC}$ -fitato se fez por que o primeiro deixou de ser comercializado no Brasil, quando esta pesquisa estava com 40 pacientes. Este fato, ao contrário de dificultar o seu andamento, confirmou que a linfocintigrafia pré-operatória para esta técnica pode ser realizada com outros radiofármacos com partículas menores do que 30 nm.

Outro capítulo importante na técnica do linfonodo sentinela é a escolha do local de injeção do radiofármaco e do corante vital. No início desta técnica no câncer de mama, preferiu-se as injeções intratumorais, que foram abandonadas em favor das peritumorais, intradérmicas ou subdérmicas (GIULIANO et al., 1994, p. 391-401; SANDRUCCI et al., 1999, p. 425-434). Alguns autores tem defendido as injeções peritumorais ou subdérmica nos tumores superficiais e peritumorais nos tumores mais profundos, pois desta forma se poderia chegar na drenagem linfática profunda da mama, que é aquela que se dirige para a cadeia mamária interna. Nos tumores superficiais a drenagem linfática se faz através da derme, devido à sua proximidade com esta. Além disso, as injeções subdérmicas não permitem a drenagem para a cadeia mamária interna. No nosso grupo, por outro lado, onde foi empregada apenas a injeção subdérmica, independente da profundidade do tumor, uma paciente apresentou drenagem para a cadeia mamária interna (1,9%) e este dado é semelhante a outras séries na literatura (vide TABELAS 3 e 4).

6.2.3.3 Segurança com a radioatividade

A *U.S. Nuclear Regulatory Commission* é o órgão responsável pela regulamentação do uso médico de materiais radioativos nos Estados Unidos. O décimo artigo deste código federal, estabelece que o limite máximo de exposição à radiação para indivíduos que trabalham com materiais radioativos é de 5000 mrem/ano (dose efetiva) e 50000 mrem/ano (pele de extremidades). Treinamento especial e monitorização individual das exposições são necessários apenas para aqueles para os quais se espera uma exposição maior do que 10% destes limites. Para os profissionais que não trabalham com radioatividade diretamente, como cirurgiões, patologistas e inclusive mulheres grávidas, o limite de exposição é de 500 mrem/ano (FITZGIBBONS; LIVOLSI, 2000, p. 966-978). A *International Commission on Radiological Protection* e a *Euratom Directive 96/29* também possuem recomendações semelhantes (VERONESI et al., 1999a, p. 368-373).

As doses empregadas na técnica do linfonodo sentinela são de aproximadamente 0,4 a 1,0 mCi ^{99m}Tc tanto no câncer de mama quanto no melanoma. A média da dose de radioatividade a que se expõe a pele da mão do

cirurgião durante a cirurgia do linfonodo sentinela é de cerca de 10 mrem no câncer de mama e 2 mrem no melanoma. Contudo, estima-se que a dose efetiva seja de menos de 0,1 mrem por procedimento. Com estas medidas, um cirurgião poderia realizar várias centenas destas cirurgias anualmente, sem exceder os limites regulamentados. No caso dos patologistas, as doses médias a que estão expostos quando trabalham com estas peças é bem menor do que dos cirurgiões, devido ao tempo de exposição mais curto no manuseio dessas peças e que habitualmente trabalham apenas com pequenos fragmentos (FITZGIBBONS; LIVOLSI, 2000, p. 966-978). Um grupo documentou a exposição dos patologistas e esta não excedeu o nível mínimo detectável de 10 mrem/mês (GLASS et al., 1999, p. 10-11).

Não existem, além das normas que foram acima mencionadas, procedimentos de segurança bem definidos a serem empregados no centro cirúrgico e no laboratório de anatomia patológica (GLASS et al., 1999, p. 10-11; WADDINGTON et al., 2000, p. 377-391; FITZGIBBONS; LIVOLSI, 2000, p. 966-978; COLGAN et al., 2001, p. 1868-1871). STRATMANN; MCCARTY; KUHN (1999, p. 454-457) utilizaram um contador Geiger calibrado para mensurar as doses de radioatividade no sítio de injeção do material radioativo na mama antes da incisão, nos espécimes cirúrgicos provenientes da setorectomia mamária e nos linfonodos sentinelas, em distâncias de 3, 30 e 300 cm, representando a exposição dos diferentes profissionais envolvidos no procedimento. Chegaram à conclusão de que a exposição dos cirurgiões, enfermeiras, patologistas e equipamentos à radiação é mínima. Um cirurgião poderia realizar 2190 h de biópsia do linfonodo sentinela, a enfermeira poderia encaminhar o espécime cirúrgico até a anatomia patológica durante 33.333 horas e o patologista poderia trabalhar com os espécimes durante 14.705 horas, antes de atingir os limites impostos pela legislação americana.

A meia-vida do ^{99m}Tc é de 6 horas e os níveis de radiação passam a não ser mais detectáveis após 10 meias-vidas. Cerca de 90% da radioatividade tende a permanecer no sítio primário de injeção. O linfonodo sentinela tem dose de radioatividade bem menor, aproximadamente 100 μCi , mas detectável por até 16 a 48 horas após a cirurgia. Devido a isto, alguns autores defendem que as peças da setorectomia ou da quadrantectomia devam permanecer em quarentena, com manuseio mínimo e não serem processadas até que os níveis de radioatividade se

tornem indetectáveis, o que levaria cerca de 2 a 3 dias (COCHRAN, 2000; FITZGIBBONS et al., 2000; COLGAN et al., 2001). GLASS *et al* (1999, p. 10-11), do *John Wayne Cancer Institute*, pioneiro nos estudos do linfonodo sentinela no melanoma e no câncer de mama, consideram este procedimento desnecessário, pois a exposição à radiação é mínima.

6.2.3.4 Corante vital

O corante vital mais utilizado e disponível no Brasil é o azul patente, um trifenil metano similar em estrutura ao isossulfan blue, mas com concentração maior (2,5% em solução aquosa comparada com 1% da concentração do isossulfan blue). Ambos apresentam bons resultados na técnica do linfonodo sentinela, mas, como sugerido por MORTON *et al* (1992, p. 392-399), em sua descrição original com o melanoma, o azul patente proporciona melhor visualização dos linfáticos. Também possui incidência rara de reações de hipersensibilidade (menor do que 1/1000), incluindo urticária, edema angioneurótico, laringoespasma e colapso vasomotor. A pele fica com coloração azulada em poucos minutos, permanecendo dessa forma por 24 a 48 horas e a urina torna-se azulada neste mesmo período. Estes efeitos colaterais apareceram em todas as pacientes nesta pesquisa, mas não causaram desconforto para as pacientes. Existem raros relatos onde a pele fica marcada em definitivo, o que não ocorreu nesta amostra. Apenas em duas pacientes esta marca permaneceu durante semanas. Não existem efeitos a longo prazo e nem efeitos carcinogênicos e teratogênicos relatados (MORTON et al., 1992, p. 392-399; WOLTSCHKE-KAHR et al., 2000, p. 313-314; BOSTICK; GIULIANO, 2000, p. 18-24).

6.2.3.5 A linfocintigrafia na gama-câmara associada ao corante vital como alternativa ao corante vital isolado e ao gama-*probe* para identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama

A técnica descrita nesta pesquisa é inédita para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama. UREN *et al* (1995, p. 1775-1780) chegaram a sugerir em um dos seus estudos que a linfocintigrafia pré-operatória poderia associar-se ao

corante vital ou, principalmente, ao gama-*probe* (ênfatizado pelos autores) para melhorar os resultados da biópsia do linfonodo sentinela. O próprio editorial, publicado na mesma revista, comentando este estudo, chamou a atenção apenas para a importância da aplicação da linfocintigrafia pré-operatória na técnica radioguiada com o gama-*probe* (ALAZRAKI, 1995, p. 1780-1783). Na seqüência, estes mesmos autores, empregaram o corante vital combinado com a técnica radioguiada com o gama-*probe*, não mais mencionando a possibilidade da técnica anterior como alternativa àquelas já existentes (UREN et al., 2001, p. 789-793). Em comunicação pessoal (ANEXO 1), o autor principal referiu que sempre utilizou a técnica combinando a linfocintigrafia pré-operatória, o corante vital e o gama-*probe*. Assim, esta é a primeira série da literatura com esta técnica.

O tempo para marcação do linfonodo sentinela tem importância na diminuição dos custos. Em muitos estudos com a técnica do gama-*probe*, as pacientes internavam um dia antes da cirurgia para que pudessem fazer a linfocintigrafia pré-operatória. Esta era realizada em tempos variando de duas até mais de 12 horas após a injeção do radiofármaco, com várias tomadas de imagem, até que se conseguisse identificar o linfonodo sentinela. Isto ocorreu quando este radiofármaco era composto de partículas maiores ou com injeções peritumorais. Neste estudo, com radiofármacos com partículas menores e injeção subdérmica, o linfonodo sentinela foi identificado na linfocintigrafia, na maioria das vezes, entre dois e 10 minutos após a sua injeção. Possibilitou, desta forma, que este exame fosse realizado uma hora antes da cirurgia em todas as pacientes desta série. Mesmo com a substituição do ^{99m}TC -sulfeto de antimônio pelo ^{99m}TC -fitato, nas últimas 14 linfocintigrafias desta série, este tempo não se modificou (vide GRÁFICO 4).

A combinação da linfocintigrafia na gama-câmara e do corante vital para identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama teve resultado comparável aos resultados do gama-*probe*, com custos menores e maior facilidade de acesso. Este índice elevado de identificação ocorreu pela complementaridade entre as técnicas, pois quando uma falhou a outra conseguiu orientar a biópsia do linfonodo sentinela. A gama-câmara utilizada neste estudo possui similares em vários hospitais e os custos do radiofármaco e do azul patente somados não superam a dez

dólares. Além disso, seus resultados foram superiores aos encontrados com o corante vital isolado (vide TABELAS 2, 3 e 4).

Um dos pontos críticos na avaliação da validade de uma técnica para identificação do linfonodo sentinela é a sua acurácia, índice de falso negativo e valor preditivo negativo. Como não existem diferenças nestes índices entre as técnicas do corante vital isolado e da radioguiada com o gama-*probe*, deve-se esperar que com técnicas alternativas a estas também ocorra o mesmo ou então que melhorem ainda mais estes índices. O esvaziamento axilar serve como padrão ouro de comparação. Apenas duas pacientes deste grupo não o realizaram, todas as demais foram submetidas ao esvaziamento completo da axila. A média de linfonodos dissecados foi de 17,8 linfonodos/paciente (dp=5,22), assegurando que a comparação se fez dentro do esperado em esvaziamentos axilares completos. A acurácia de 94,1 % encontrada com esta técnica foi semelhante aos resultados com o corante vital e as técnicas radioguiadas com o gama-*probe*. Os índices de falso-negativo e valor preditivo negativo também não se diferiram daqueles encontrados em séries com número de pacientes em suas amostras próximos aos deste estudo.

Chamou a atenção o fato de que apenas duas pacientes desta série apresentaram dois e três linfonodos sentinelas detectados pela linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara. Uma delas (com três linfonodos sentinelas) teve um dos linfonodos sentinelas localizados na cadeia mamária interna. Ambas resultaram em falso-negativo. Contudo, devido ao tamanho da amostra ser reduzido, não se pode chegar a conclusões definitivas sobre o significado deste padrão na linfocintigrafia para o câncer de mama.

A curva de aprendizado com o corante vital isolado e com a técnica radioguiada com o gama-*probe* já estão determinados através de documentos de consenso. Nos Estados Unidos, a maioria dos cirurgiões que hoje empregam o linfonodo sentinela no câncer de mama, tiveram experiência prévia em mais de 10 pacientes (LUCCI et al., 2001, p. 453-458). A *American Society of Breast Surgeons* estabeleceu que pelo menos 20 biópsias do linfonodo sentinela com esvaziamento axilar devem ser feitas antes de abandonar o esvaziamento axilar nas pacientes em que o linfonodo sentinela for negativo para metástases (TAFRA et al., 2000, p. 263-273; SIMMONS, 2001, p. 206-209). No entanto, é preciso salientar que o patologista

e o médico nuclear também precisam passar por uma fase de aprendizado nesta técnica, juntamente com os cirurgiões e esta ainda é uma área sem definição na literatura para estes profissionais. Entretanto, é difícil estabelecer para uma técnica nova como esta qual seria o número mínimo de pacientes na fase de aprendizado para que se atingissem os melhores resultados. Seriam necessários estudos adicionais, com amostras maiores e maior número de profissionais envolvidos para permitir cálculos como aqueles que foram feitos com os corantes vitais e com o gama-*probe*. Deve-se ressaltar, contudo, que estes resultados representaram a fase de aprendizado do autor e de toda equipe envolvida com esta técnica.

Uma nova hipótese que surgiu neste estudo e que ainda não foi testada é se a amostragem axilar isolada, na área demarcada pela linfocintigrafia não seria suficiente, evitando-se a injeção do corante vital. Alguns estudos recentes comparando-se os resultados da amostragem axilar de cerca de 4 linfonodos no nível I com a técnica linfonodo sentinela, têm demonstrado índices semelhantes de segurança entre ambas (MACMILLAN et al., 2001, p. 1076-1080; SATO et al., 2001, p. 318-321). Contudo, são poucas séries ainda na literatura para conclusões definitivas. À medida em que se adquire maior experiência com a técnica do linfonodo sentinela, pode-se observar que a sua localização é variável na axila, mesmo estando, na maioria das vezes no nível I de BERG²⁰. Algumas vezes, o linfonodo sentinela está nas proximidades do feixe vâsculo-nervoso do músculo grande dorsal, exigindo dissecação cuidadosa e em amostragens feita às cegas, esta área seria evitada pelos riscos de lesão deste feixe. HANSEN e GIULIANO (2001, p. 1067-1069) destacaram a desvantagem desta amostragem com a seguinte pergunta: por quê remover quatro se um já pode ser suficiente? Com a linfocintigrafia pré-operatória demarcando a área esta amostragem poderia ser melhor direcionada e talvez com resultados mais seguros. Por outro lado, amostrar requer ressecções maiores de tecido linfático e não se sabe o quanto isto poderá influenciar nos efeitos colaterais e nos índices de linfedema pós-operatório.

A análise da praticidade é fundamental em cada técnica que surge como alternativa àquelas já existentes. A que foi empregada neste estudo, caso os seus resultados possam ser repetidos e confirmados em outras séries, poderá se tornar uma alternativa viável e de baixo custo para biópsia do linfonodo sentinela no

câncer de mama para vários centros brasileiros e nos países em desenvolvimento. É preciso que exista apenas o aparelho de cintilografia nas proximidades do centro cirúrgico e equipe de Medicina Nuclear e Anatomia Patológica com treinamento neste campo. O cirurgião e o patologista não necessitam de treinamento adicional ao requerido com as outras técnicas para biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama. Caracteriza, dessa forma, a sua universalidade e maior equidade na disponibilização dos recursos terapêuticos para as pacientes com câncer de mama, que foi o grandes motivo desta pesquisa. O próprio Armando GIULIANO, precursor da técnica do corante vital no linfonodo sentinela no câncer de mama, tem destacado que a identificação do linfonodo sentinela pode ser feita através de várias técnicas e que elas não são o ponto mais importante, pois todas confirmam a hipótese do linfonodo sentinela e a sua segurança em predizer o estado da axila no câncer de mama. A experiência individual de cada cirurgião e a padronização do linfonodo sentinela em cada centro, com as suas próprias técnicas, é que devem ser buscados (BOSTICK; GIULIANO, 2000, p. 18-24; GRUBE; GIULIANO, 2001, p. 3-6).

O câncer de mama, devido às suas dimensões epidemiológicas, econômicas, psicológicas, científicas e sociais, é um problema universal. Assim, toda técnica nova, que possa melhorar o tempo de sobrevida e a qualidade de vida das pacientes acometidas por esta doença, deverá atingir, com os seus benefícios, o maior número possível de pacientes em todo o mundo. Este é o grande desafio para o linfonodo sentinela nos próximos anos. Esperamos que a divulgação dos resultados desta técnica possa estimular a preocupação com a diminuição dos custos da biópsia linfonodo sentinela no nosso meio.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A) a linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara identifica o linfonodo sentinela na quase totalidade das pacientes com câncer de mama, mesmo quando este está localizado fora da axila;
- B) o corante vital permite a identificação e biópsia do linfonodo sentinela na maioria das pacientes com câncer de mama;
- C) a linfocintigrafia pré-operatória na gama-câmara e o corante vital são técnicas complementares, pois quando uma falha a outra permite a identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama;
- D) o linfonodo sentinela identificado com esta técnica é acurado em determinar o comprometimento ou não da axila por metástases no câncer de mama;
- E) os resultados com esta técnica são comparáveis àqueles existentes com as técnicas que empregam o gama-*probe* e o índice de identificação do linfonodo sentinela foi superior aos das séries que empregaram o corante vital isolado;

REFERÊNCIAS

ADAIR, F. et al. Long term follow-up of breast cancer patients: the 30-year report. **Cancer**, New York, v. 33, p. 1145-1150, 1974.

ALAZRAKI, N. P. et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. **Sem. Nucl. Med.**, New York v. 30, n. 1, p. 56-64, 2000.

ALBERTINI, J. J. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. **JAMA**, Chicago, v. 276, n. 22, p. 1818-1822, 1996.

ATKINS, H. J. B. et al. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. **BMJ**, London, v. 2, p. 423-429, 1972.

BALE, A. et al. Can interpectoral nodes be sentinel nodes? **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 178, p. 360-361, 1999b.

BARNWELL, J. M. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 5, p. 126-130, 1998.

BASS, S. S. et al. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, n. 1, p. 9-16, 2001b.

BASS, S. S. et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer <1 centimeter (T1a – T1b). **Am. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 9, p. 857-862, 1999a.

BASS, S. S. et al. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 189, p. 183-194, 1999c.

BASS, S. S. et al. Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping. **Surg. Oncol. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 8, p. 497-509, 1999.

BAST, R. C. et al. 2000 update recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 6, p. 1865-1878, 2001.

BEDROSIAN, I. et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. **Cancer**, New York, v. 88, n. 11, p. 2540-2545, 2000.

BIRDWELL, R. L. et al. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. **Radiology**, Easton, v. 220, p. 47-53, 2001.

BLAND, K. I. et al. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stages I and II breast cancer: A national cancer data base study of patterns of omission and implications for survival. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 188, n. 6, p. 586-595, 1999.

BOER, R. et al. Detection treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 88, p. 118-122, 2001.

BONADONNA, G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 294, p. 405-410, 1976.

BONADONNA, G.; ZAMBETTI, M.; VALAGUSSA, P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. **JAMA**, Chicago, v. 273, n. 7, p. 545-547, 1995.

BOOLBOL, S. K. et al. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymph mapping in breast carcinoma. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, n. 1, p. 20-24, 2001.

BORGSTEIN, P. J. et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 232, n. 1, p. 81-89, 2000.

BORGSTEIN, P. J. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 186, n. 3, p. 275-283, 1998.

BORGSTEIN, P. J.; MEIJER, S.; PIJPERS, R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. **Lancet**, London, v. 349, p. 1668-1669, 1997.

BOSTICK, P. J.; GIULIANO, A. E. Vital dyes in sentinel node localization. **Sem. Nucl. Med.**, New York, v. 30, n. 1, p. 18-24, 2000.

BOSTIK, P. J. et al. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of the breast cancer patients by multiple-marker RT-PCR. **Int. J. Cancer**, New York, v. 79, p. 645-651, 1998.

BRAND, T. C. et al. Understanding patterns of failure in breast cancer treatment argues for a more thorough investigation of axillary lymph nodes in node negative patients. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 424-427, 2000.

BRAITHWAITE, L. R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. **Brit. J. Surg.**, Guildford, v. 11, p. 7-26, 1923.

BRENIN, D. R. et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancers. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, n. 5, p. 432-437, 2001.

BRINKLEY, D., HAYBITTLE, J. The curability of breast cancer. **Lancet**, London, v. 2, p. 95-98, 1975.

BRYANT, J. et al. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 51, p. 239-253, 1998.

BUCHHOLZ, T. A. et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 8, p. 2240-2246, 2001.

BURAK, W. E. et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 177, p. 445-449, 1999.

BUSCOMBE, J. Sentinel node localization: emerging uses and limitations. **Nucl. Med. Commun.**, London, v. 22, p. 357-359, 2001.

CABANAS, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, New York, v. 39, n. 2, p. 456-466, 1977.

CABANES, P. et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. **Lancet**, London, v. 339, p. 1245-1248, 1992.

CADY, B. Traditional and future management of nonpalpable breast cancer. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 63, p. 55-58, 1997.

CADY, B.; CHUNG, M. Invited commentary: sentinel node biopsy – comment on techniques. **Surgery**, St. Louis, v. 128, n. 1, p. 13-15, 2000.

CADY, B. Fundamentals of contemporary surgical oncology: Biologic principles and the threshold concept govern treatment and outcomes. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, n. 6, p. 777-792, 2001.

CANAVESE, G. et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 74, p. 69-74, 2000a.

CANAVESE, G. et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 74, p. 61-68, 2000b.

CANAVESE, G. et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: A combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. **Sem. Surg. Oncol.**, New York, v. 15, p. 272-277, 1998.

CARCOFORO, P. et al. Lymphatic mapping for the dissection of the sentinel node in the treatment of breast carcinoma. **J. Exp. Clin. Cancer Res.**, Roma, v. 18, n. 1, p. 75-77, 1999.

CARTER, C. L. et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. **Cancer**, New York, v. 63, p. 181-187, 1989.

CHAN, A. D. et al. Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 191, n. 1, p. 16-23, 2000.

CHATTERJEE, S. et al. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: a prospective assessment of two complementary techniques. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 24, p. 615-616, 1998.

CHU, K. U. et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 229, n. 4, p. 536-541, 1999.

CICCO, C. et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 39, n. 12, p. 2080-2084, 1998.

CLARKE, D.; MANSEL, R. Sentinel node biopsy in breast cancer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 47, p. 4-8, 2001.

COCHRAN, A. J. et al. The Augsburg consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. **Cancer**, New York, v. 89, n. 2, p. 236-241, 2000.

CODY III, H. S. et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, n. 1, p. 13-19, 2001.

CODY III, H. S. et al. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 229, n. 5, p. 723-728, 1999.

COHEN, L. F. et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v. 24, n. 9, p. 1266-1272, 2000.

COLE, B. et al. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. **Lancet**, London, v. 358, p. 277-286, 2001.

COLGAN, T. J. et al. Appropriate procedures for the safe handling and pathologic examination of technetium-99m-labeled specimens. **CMAJ**, Ottawa, v. 164, p. 1868-1871, 2001.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Diretrizes básicas de radioproteção. Disponível em: <<http://www.cnem.gov.br>> Acesso em: 5 out. 2001.

CORADINI, D. et al. Time-dependent relevance of steroid receptors in breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 18, n. 14, p. 2702-2709, 2000.

COTE, R. J. et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. **Lancet**, London, v. 354, n. 11, p. 896-900, 1999.

COX, C. E. et al. Guidelines for sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping for patients with breast cancer. **Ann. Surg.**, Atlanta, v. 227, p. 645-653, 1998.

COX, C. E. et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? **Am. Surg.**, Atlanta, v. 67, p. 513-521, 2001.

CRIPPA, F. et al. Prospective evaluation of fluorine-18 FDG pet in presurgical staging of the axilla in breast cancer. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 39, n. 1, p.4-8, 1998.

CROSSIN, J. A. et al. Gamma probe guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 64, p. 666-669, 1998.

CSERNI, G. Mapping metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer. **Am. J. Clin. Pathol.**, Chicago, v. 113, p. 351-354, 2000.

CSERNI, G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 67, n. 1, p. 86-91, 2001.

CSERNI, G. et al. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. **World J. Surg.**, New York, v. 24, p. 341-344, 2000.

CZERNIECKI, B. J. et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 85, p. 1098-1103, 1999.

DALE, P. S.; WILLIAMS, J. T. Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 64, p.28-31, 1998.

DEES, E. C. et al. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 226, n. 3, p. 379-387, 1997.

DENT, D. M. Axillary lymphadenectomy for breast cancer: Paradigm shifts and pragmatic surgeons. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 131, p. 1125-1127, 1996.

DIEST, P. J. V. et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Histopathology**, Oxford, v. 35, p. 14-18, 1999.

DOTING, M. H. E. et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. **Cancer**, New York, v. 88, n. 11, p. 2546-2552, 2000.

DOWLATSHAHI, K. et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Reviewing the dilemma. **Cancer**, New York, v. 80, n. 7, p. 1188-1197, 1997.

DOWSETT, M. et al. Assessment of HER2 status in breast cancer: Why, when and how? **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 36, p. 170-176, 2000.

DUFF, M. et al. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 88, p. 114-117, 2001.

DUPONT, E. L. et al. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 274-277, 2000.

EBCTCG. Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. **Lancet**, London, v. 352, p. 930-942, 1998 (a).

EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. **Lancet**, London, v. 351, p. 1451-1467, 1998 (b).

EDWARDS, M. J. et al. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 257-261, 2000.

EIFEL, P. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. **J. Nat. Cancer Inst.**, Cary, v. 93, n. 13, p. 979-989, 2001.

EMANUEL, E. J.; WENDLER, D.; GRADY, C. What makes clinical research ethical? **JAMA**, Chicago, v. 283, n. 20, p. 2701-2711, 2000.

ERICKSON, V. S. et al. Arm edema in breast cancer. **J. Nat. Cancer Inst.**, Cary, v. 93, n. 2, p. 96-111, 2001.

ESHIMA, D. et al. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: Including dosimetry and radiation considerations. **Sem. Nucl. Med.**, New York, v. 30, n. 1, p. 25-32, 2000.

ESSNER, R. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 5, p. 442-449, 1999.

ESSNER, R. et al. Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. **Surgery**, St. Louis, v. 127, n. 1, p. 26-31, 2000.

FELDMAN, S. M. et al. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 188, n. 3, p. 248-254, 1999.

FENTIMAN, I. Long-term follow-up of the first breast conservation trial: Guy's wide excision study. **The Breast**, St. Gallen, v. 9, p. 5-8, 1999.

FENTIMAN, I.; CUZICK, J.; MILLIS, R. Which patients are cured of breast cancer? **BMJ**, London, v. 289, p. 1108-1112, 1984.

FISHER, B. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with and without radiation in the treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 312, p. 665-673, 1985a.

FISHER, B. et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 93, n. 2, p. 112-120, 2001.

FISHER, B. et al. Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 312, p. 674-681, 1985b.

FISHER, B. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 333, p. 1456-1461, 1995.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Northfield, v. 124, p. 966-978, 2000.

FITZGIBBONS, P. L.; LIVOLSI, V. A. Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel lymphadenectomy. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v. 24, n. 11, p.1549-1551,2000.

FLETT, M. M. et al. Sentinel node localization in patients with breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 85, p. 991-993, 1998.

GABELLE, PH. et al. La lymphoscintigraphie mammaire par injection intra-tumorale dans le bilan du cancer du sein. **Nouv. Presse Med.**, Paris, v. 10, n. 37, p. 3067-3070, 1981.

GALEB JR, N. A. et al. Estudos das técnicas para pesquisa do linfonodo sentinela no câncer de mama. **Rev. Bras. Mastol.**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 107-114, 2000.

GALIMBERTI, V.; ZURRIDA, S.; LUINI, A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? **The Breast**, St. Gallen, v. 7, p. 8-10, 1998.

GASPARINI, G. Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 52, p. 321-331, 1998.

GEMIGNAMI, M. L. et al. Impact of sentinel lymph node mapping on relative charges in patients with early-stage breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 8, p. 575-580, 2000.

GENNARI, R. et al. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and vital dye guidance. **Surgery**, St. Louis, v. 126, n. 1, p.19-25, 1999.

GERVASONI, J. E. et al. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 278-283, 2000.

GIULIANO, A. E. et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 226, n. 3, p. 271-278, 1997a.

GIULIANO, A. E. et al. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 183, n. 3, p. 185-189, 1996.

GIULIANO, A. E. et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 222, n. 3, p. 394-401, 1995.

GIULIANO, A. E. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 220, n. 3, p. 391-401, 1994.

GIULIANO, A. E. et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 18, n. 13, p. 2553-2559, 2000.

GIULIANO, A. E. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 15, p. 2345-2350, 1997b.

GIULIANO, A. E. See one, do twenty-five, teach one: The implementation of sentinel node dissection in breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 6, p. 520-521, 1999.

GIULIANO, A. E.; KELEMEN, P. R. Sophisticated techniques detect obscure lymph node metastases in carcinoma of the breast. **Cancer**, New York, v. 83, p. 391-393, 1998.

GLASS, E. C. et al. Radiation safety considerations for sentinel node techniques. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6 n. 1 p. 10-11, 1999.

GOLDHIRSH, A. et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 18, p. 3817-3828, 2001.

GOULD, E. A. et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. **Cancer**, New York, v. 13, p. 77-78, 1960.

GRECO, M. et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-deoxy-d-glucose-positron-emission tomography: clinical evaluation and alternative management. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 93, n. 8, p. 630-635, 2001.

GRECO, M. et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 232, n. 1, p. 1-7, 2000a.

GRECO, M. et al. Impact of nodal status on indication for adjuvant treatment in clinically node negative breast cancer. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 11, p. 1137-1140, 2000b.

GRUBE, B. J.; GIULIANO, A. E. Modification of the sentinel node technique: it was a hit in New York, but will it play in poughkeepsie?. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, n. 1, p. 3-6, 2001.

GUENTHER, J. M. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 65, n. 10, p. 991-994, 1999.

GUENTHER, J. M.; KRISHNAMOORTHY, M.; TAN, L. R. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. **Cancer J. Sci. Am.**, New York, v. 3, p. 336-340, 1997.

GULEC, S. A. et al. Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 67, p. 529-532, 2001.

HAAGENSEN, C. D. et al. **The lymphatics in cancer**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1972.

HAFFTY, B. G. et al. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 15, n. 2, p. 691-700, 1997.

HAIGH, P. I. et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 1, p. 21-27, 2000.

HALSELL, J. T. et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 162, p. 221-226, 1965.

HALSTED, W. S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. **Johns Hopkins Hosp. Bull.**, Baltimore, v. 4, p. 297, 1894-1895.

HANSEN, N. M.; GIULIANO, A. E. Why remove four by chance when one will suffice? **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, p. 1067-1069, 2001.

HAYES, D. F.; TROCK, B.; HARRIS, A. L. Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is "statistically significant" clinically useful? **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 52, p. 305-319, 1998.

HEIMANN, R. et al. Angiogenesis as a predictor of long-term survivor for patients with node-negative breast cancer. **J. Nat. Cancer Inst.**, Cary, v. 88, n. 23, p. 1764-1769, 1996.

HENDERSON, I. C.; PATEK, A. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 52, p. 261-288, 1998.

HEUSER, T. et al. Impact of the axillary nodal status on sentinel node mapping in breast cancer and its relevance for technical proceeding. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 67, p. 125-132, 2001.

HILL, A. D. K. et al. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 229, n. 4, p. 528-535, 1999.

HORTOBAGYI, G. Treatment of breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 339, p. 974-984, 1998.

HSUEH, E. C.; GIULIANO, A. E. Sentinel lymph node technique for staging of breast cancer. **Oncologist.**, Dayton, v. 3, p. 165-170, 1998.

IMOTO, S. et al. Pilot study on sentinel node biopsy in breast cancer. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 73, p. 130-133, 2000.

INCA. Estimativas da incidência e da mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2001>> Acesso em: 5 out. 2001.

INTERNATIONAL (LUDWIG) BREAST CANCER STUDY GROUP. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. **Lancet**, London, v. 335, n. 30, p.1565-1568, 1990.

JADERBORG, J. M. et al. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 65, n. 8, p. 699-705, 1999.

JANSEN, L. et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 87, p. 920-925, 2000.

JOHNSON, N. et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 179, p. 386-388, 2000.

KAMATH, V. J. et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 136, p. 688-692, 2001.

KANTER, A. Y. et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 86, p. 1459-1462, 1999.

KAPTEIJN, B. A. E. et al. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 38, n. 3, p. 362-366, 1997.

KELL, M. R. et al. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 87, p. 1629-1639, 2000.

KELLEY, S. W.; KOMOROWSKI, R. A.; DAYER, A. M. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Northfield, v. 123, p. 533-535, 1999.

KERAMOPOULLOS, A. et al. Clinical course and treatment results of breast cancer patients with ten or more positive axillary nodes. **The Breast**, St. Gallen, v. 9, p. 17-22, 2000.

KERN, K. A. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 189, n. 6, p. 539-545, 1999.

KERN, K. A.; ROSENBERG, R. J. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: Improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 191, n. 5, p. 479-489, 2000.

KEY, T. J.; VERKASALO, P. K.; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. **The Lancet Oncology**, London, v. 2, n. 3, p. 133-140, 2001.

KISSIN, M. W. et al. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. **Lancet**, London, v. 1, p. 1210-1212, 1982.

KLAUBER-DEMORE, N. et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion?. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 9, p. 636-642, 2000.

KOLLER, M. et al. Sentinel lymph node involvement - a predictor for axillary node status with breast cancer - has the time come? **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 24, p. 166-168, 1998.

KOLLIAS, J. et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 171, n. 1, p. 461-465, 1999.

KRAG, D. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. **Surg. Oncol.**, Amsterdam, v. 2, p. 335-339, 1993.

KRAG, D. et al. The sentinel node in breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 339, n. 14, p. 941-946, 1998.

KRAG, D. N. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-node concept. **Curr. Probl. Surg.**, St. Louis, v. 35, p. 951-1018, 1998.

KRAUSZ, Y. et al. Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. **J. Nucl. Med. Commun.**, p. 25-82, 2001.

KU, N. N. K. et al. Intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Cytopathology**, Oxford, v. 41, n. 5, p. 1606-1607, 1997.

KU, N. N. K. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Surg. Oncol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 8, p. 469-479, 1999.

KUEHN, T. et al. Endoscopic axillary surgery in breast cancer. **Brit. J. Surg.**, Guildford, v. 88, p. 698-703, 2001.

LAGARES-GARCIA, J. A. et al. Axillary lymph node dissection in breast cancer: An evolving question? **Am. Surg.**, Atlanta, v. 66, p. 66-72, 2000.

LAGIOS, M. D.; SILVERSTEIN, M. J. Sentinel node biopsy for patients with DCIS: a dangerous and unwarranted direction. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, p. 275-277, 2001.

LENISA, L. et al. Sentinel node biopsy and selective lymph node dissection in cutaneous melanoma patients. **J. Exp. Clin. Cancer Res.**, Roma, v. 18, n. 1, p. 69-74, 1999.

LEONARD, A.; GERBER, G. B. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of antimony compounds. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 366, p. 1-8, 1996.

LIBERMAN, L. et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. **Radiology**, Easton, v. 211, n. 3, p. 835-844, 1999.

LIBERMAN, L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n. 5, p. 971-977, 2000.

LIN, P. P. et al. Impact of axillary lymph node dissection on therapy of breast cancer patients. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 11, n. 8, p. 1536-1544, 1993.

LINEHAN, D. C. et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 5, p. 450-454, 1999.

LUCCI JR. A. et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, n. 4, p. 453-458, 2001.

LUINI, A. et al. Axillary dissection in breast cancer. **Crit. Rev. Oncol./Hematol.**, Limerick, v. 30, p. 63-70, 1999.

MACMILLAN, R. D. et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. Results of a prospective comparison study. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, n. 9, p. 1076-1080, 2001.

MARGO C. E. When is surgery research? Towards an operational definition of human research. **J. Med. Ethics**, Middlessex, v. 27, p. 40-3, 2001.

MARIANI, G. et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 42, p. 1198-1215, 2001.

MARIANI, L. et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 34, p. 1156-1162, 1998.

MARTIN, R. C. G. et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. **Surgery**, St. Louis, v.128, n. 2, p. 139-144, 2000.

MASUDA, N. et al. Clinical significance of micrometastases in axillary lymph nodes assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction in breast cancer patients. **Clin. Cancer Res.**, Denville, v. 6, p. 4176-4185, 2000.

MATEOS, J. J. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection. **Nucl. Med. Commun.**, London, v. 22, p. 17-24, 2001.

MCCARTER, M. D. et al. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, p. 692-697, 2001.

MCGEE, J. M. et al. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 172, p. 501-505, 1996.

MCGUIRE, W. L.; CLARK, G. M. Prognostic factors and treatment decisions in axillary- node-negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 326, n. 26, p. 1756-1761, 1992.

MCINTOSH, S. A. et al. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. **Lancet**, London, v. 354, p. 570, 1999.

MCINTOSH, S. A.; PURUSHOTHAM, A. D. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 85, p. 1347-1356, 1998.

MCLEAN, R. G.; EGE, G. N. Prognostic value of axillary lymphoscintigraphy in breast carcinoma patients. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 27, n. 7, p. 1116-1124, 1986.

MCMASTERS, K. M. et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 234, p. 292-300, 2001a.

MCMASTERS, K. M. et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 233, n. 5, p. 676-687, 2001b.

MCMASTERS, K. M. et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 231, n. 5, p. 724-731, 2000a.

MCMASTERS, K. M. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 18, n. 13, p. 2560-2566, 2000b.

MCMASTERS, K. M. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 19, n. 11, p. 2851-2855, 2001c.

MCMASTERS, K. M. et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer: Not yet the standard of care. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 339, n. 14, p. 990-995, 1998.

MCMILLAN, R. D. et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers: results of a prospective comparison study. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, p. 1076-1080, 2001.

MÉNARD, S.; TAGLIABUE, E.; COLNAGHI, M. I. The 67 kDa laminin receptor as a prognostic factor in human cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 52, p. 137-145, 1998.

MERTZ, L. et al. Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel node identification in multifocal invasive breast cancer. **Bull. Cancer (Paris)**, Paris, v. 86, p. 939-945, 2000.

MEYER, J. Sentinel lymph node biopsy: Strategies for pathologic examination of the specimen. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 69, p. 212-218, 1998.

MINER, T. J. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: The role of previous biopsy on patient eligibility. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 65, p. 493-499, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas em seres humanos: Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 52-61, 1997.

MOFFAT, JR. F. L. et al. Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 8, p. 746-755, 1999.

MOORMAN, P. G. et al. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node negative breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 91, p. 2258-2262, 2001.

MORROW, M. A survival benefit from axillary dissection: was Halsted correct?. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 1, p. 17-18, 1999.

MORTON, D. L.; CHAN, A. D. The concept of sentinel node localization: how it started. **Sem. Nucl. Med.**, New York, v. 30, n. 1, p. 4-10, 2000.

MORTON, D. L. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 127, p. 392-399, 1992.

MOTOMURA, K. et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 87, p. 597-601, 2000.

MUDUN, A. et al. Can preoperative lymphoscintigraphy be used as a guide in treatment planning of breast cancer?. **Clin. Nucl. Med.**, Philadelphia, v. 26, n. 5, p. 405-411, 2001.

MUSTAFA, I. A. et al. Prognostic analysis of survival in small breast cancers. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 186, n. 5, p. 562-569, 1998.

NASON, K. S. et al. Increase false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 89, n. 11, p. 2187-2194, 2000.

NASSER, I. A. et al. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v. 24, n. 9, p. 950-957, 1993.

NEWMAN, L. A. et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 252-256, 2000.

NEWMAN, L. A. et al. Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 181, p. 313-318, 2001.

NOGUCHI, M. et al. Internal mammary nodal status is a more reliable prognostic factor than DNA ploidy and c-erb B-2 expression in patients with breast cancer. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 128, p. 242-246, 1993.

NOGUCHI, M. et al. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 73, p. 75-78, 2000.

NOGUCHI, S. et al. Detection of Breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Comparison between MUC1 mRNA and keratin 19 mRNA amplification. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v. 148, n. 2, p. 649-656, 1996.

NOS, C. et al. Sentinel lymph node detection for breast cancer: Which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 8, n. 5, p. 438-443, 2001.

O'HEA, B. J. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 186, n. 4, p. 423-427, 1998.

OFFODILE, R. et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. **Cancer**, New York, v. 82, n. 9, p. 1704-1708, 1998.

OLSON JR, A. et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 191, n. 6, p. 593-599, 2000.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Declaração Universal dos Direitos do Homem. Resolução da III Sessão Ordinária da Assembléia Geral das Nações Unidas, França, 1978.

ORR, R. K.; HOEHN, J. L. ;COL, N. F. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 134, p. 764-767, 1999.

ORR, R.K. Impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: A Bayesian meta-analysis. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 1, p. 109-116, 1999.

OSBORNE, C. K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 51, p. 227-238, 1998.

PAGE, D.; JENSEN, R. A.; SIMPSON, J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 51, p. 195-208, 1998.

PAIN, S. J.; PURUSHOTHAM, A. D. Lymphoedema following surgery for breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 87, p. 1128-1141, 2000.

PANDELIDIS, S. M. et al. The role of axillary dissection in mammographically detected carcinoma. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 184, n. 4, p. 341-345, 1997.

PARMIGIANI, G. et al. Is axillary lymph node dissection indicated for early-stage breast cancer? A decision analysis. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 17, n. 5, p. 1465-1473, 1999.

PENDAS, S. et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 65, n. 6, p. 500-506, 1999.

PENDAS, S. et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 1, p. 15-20, 2000.

PETREK, J. A.; BLACKWOOD, M. M. Axillary dissection: Current practice and technique. **Curr. Prob. Surg.**, St. Louis, v. 32, n. 4, p. 259-323, 1995.

PETREK, J. A.; HEELAN, M. C. Incidence of breast carcinoma related lymphedema. **Cancer**, New York, v. 83, p. 2776-2781, 1998.

PIGOTT, J. et al. Metastasis to the upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures. **Surg. Gynecol. Obstet.**, Chicago, v. 158, p. 255-259, 1984.

PIJPERS, R. et al. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. **World J. Surg.**, New York, v. 21, n. 8, p. 788-793, 1997.

PORT, E. R. et al. Incidence of axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinoma. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 5, n. 1, p. 23-27, 1997.

PORTER, G. A. et al. How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma?. **Surgery**, St. Louis, v. 128, n. 2, p. 306-311, 2000.

QUIET, C. A. et al. Natural history of node-positive breast cancer: The curability of small cancers with a limited number of positive nodes. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 14, n. 12, p. 3105-3111, 1996.

RAHUSEN, F. D. et al. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. **Surgery**, St. Louis, v. 128, n. 1, p. 6-12, 2000.

RAMPAUL, R. S. et al. Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinel nodes in primary cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 3, p. 113-116, 2001a.

RAMPAUL, R. S. et al. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 27, p. 229-238, 2001b.

RATANAWICHITRASIN, A. et al. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 86, p. 1346-1348, 1999.

RECHT, A.; HOULIHAN, M. J. Axillary lymph nodes and breast cancer. **Cancer**, New York, v. 76, n. 9, p. 1491-1512, 1995.

REUHL, T. et al. Axillary node removal in clinical node-negative breast carcinoma. Can its indication be individualized by "sentinel node" detection? **Dtsch. Med. Wochenschr**, Stuttgart, v. 123, p. 583-587, 1998.

REUNIÃO NACIONAL DE CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 7., 2000, Salvador. **Rev. Bras. Mastol.** (suplemento). Salvador: Sociedade Brasileira de Mastologia, 2000.

REYNOLDS, C. et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 1720-1726, 1999.

RINK, T. et al. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin results of an optimized protocol. **Clin. Nucl. Med.**, Philadelphia, v. 26, n. 4, p.293-298, 2001.

RIVADENEIRA, D. E. et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 191, n. 1, p. 1-8, 2000.

RODIER, J. F. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy of operable breast cancer. **World J. Surg.**, New York, v. 24, p. 1220-1226, 2000.

ROSE, D. M.; GIULIANO, A. E. Micrometastatic nodal disease in breast cancer-the dilemma continues. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 74, p. 87-89, 2000.

ROSEMAN, J. M.; JAMES, A. G. The significance of the internal mammary lymph nodes in medially located breast cancer. **Cancer**, New York, v. 50, p. 1426-1429, 1982.

ROSSER, R. J.; GIULIANO, A. E.; MCMASTERS, K. Safety of sentinel lymph node dissection and significance of cytokeratin micrometastases. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 19, n. 6, p. 1882, 2000.

ROUMEN, R. M. H.; VALKENBURG, J. G. M.; GEUSKENS, L. M. Lymphocintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 23, p. 495-502, 1997.

ROZEMBERG, S.; LIEBENS, F.; HAM, H. The sentinel node in breast cancer: acceptable false-negative rate. **Lancet**, London, v. 353, n. 5, p. 1937-1938, 1999.

RUBIO, I. T. et al. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 176, p. 532-537, 1998a.

RUBIO, I. T. et al. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 5, n. 8, p. 689-694, 1998b.

RULL, M. et al. Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cancer de mama. **Rev. Senol. Patol. Mam.**, Cidade do México, v. 13, p. 16-22, 2000.

SANDRUCCI, S.; MUSSA, A. Sentinel lymph node biopsy and axillary staging of T1-T2 N0 breast cancer: a multicenter study. **Semin. Surg. Oncol.**, New York, v. 15, p. 278-283, 1998.

SANDRUCCI, S. et al. Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: a review of the literature relative to 4791 procedures. **Tumori**, Milano, v. 85, p. 425-434, 1999.

SARDENBERG T. et al. Análise dos aspectos éticos da pesquisa em seres humanos nas instruções dos autores de 139 revistas científicas brasileiras. **Rev. da Ass. Med. Brasil.**, São Paulo, v. 45, p. 295-302, 1999.

SATO, K. et al. Management of the axilla in breast cancer: a comparative study between sentinel lymph node biopsy and four-node sampling procedure. **Jpn. J. Clin. Oncol.**, Tokyo, v. 31, p. 318-321, 2001.

SCHMIDT, M. S. et al. Breast lymphoscintigraphy: high-volume injection technique improves sentinel lymph node visualization. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 39, p. 25, 1998.

SCHNEEBAUM, S. et al. Gamma probe-guided sentinel node biopsy – optimal timing for injection. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 24, p. 515-519, 1998.

SCHREIBER, R. H. et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 6, n. 1, p. 95-101, 1999.

SCHRENK, P. et al. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 77, p. 165-170, 2001.

SCHRENK, P. et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n. 3, p. 608-614, 2000.

SCHRENK, P.; WAYAND, W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. **Lancet**, London, v. 357, n. 13, p. 122, 2001.

SENER, S. F. et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 92, p. 748-752, 2001.

SIGURDSSON, H. et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 322, n. 15, p. 1045-1053, 1990.

SILVERSTEIN, M. J. et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 73, n. 3, p. 664-667, 1994.

SILVERSTEIN, M.; SKINNER, K. A.; LOMIS, T. J. Predicting axillary positivity in 2282 patients with breast carcinoma. **World J. Surg.**, New York, v. 25, p. 767-772, 2001.

SILVESTRINI, R. et al. Cell proliferation in 3,800 node-negative breast cancers: consistency over time of biological and clinical information provided by 3H-thymidine labeling index. **Int. J. Cancer**, New York, v. 74, p. 122-127, 1997.

SIMPSON, J. F. et al. Endothelial area as a prognostic indicator for invasive breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 77, n. 10, p. 2077-2085, 1996.

SIMMONS, R. M. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 193, n. 2, p. 206-209, 2001.

SINGLETERY, S. E. Systemic treatment after sentinel lymph node biopsy in breast cancer: who, what, and why?. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, n. 2, p. 220-230, 2001.

SLAMON, D. J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 344, p. 783-792, 2001.

SNIDER, H. et al. Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 176, p. 305-310, 1998.

STRATMANN, S. L.; MCCARTY, T. M.; KUHN, J. A. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 178, p. 454-457, 1999.

SUGG, S. L. et al. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? . **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 3, p. 188-192, 2000.

TAFRA, L. et al. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 268-273, 2000.

TANIS P. J. et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, n. 3, p. 399-409, 2001.

TASMUTH, T.; VON SMITTEN, K.; KALSO, E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. **Br. J. Cancer**, Edinburgh, v. 74, p. 2024-2031, 1996.

TENG, S. et al. Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? **Am. Surg.** , Atlanta, v. 66, p. 574-578, 2000.

TORRENGA, H. et al. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunochemistry. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 54, p. 550-552, 2001.

TRI-COUNCIL POLICY STATEMENT. **Ethical conduct for research involving humans**. Vancouver: Public Works and Government Services Canada, 1998.

TURNER, R. R.; GIULIANO, A. E. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 5, n. 8, p. 670-672, 1998.

TURNER, R. R. et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 226, n. 3, p. 271-278, 1997.

UNG, O. A.; WETZIG, N. R. Sentinel node biopsy: evaluating a new technique. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 171, n. 1, p. 452-453, 1999.

UICC. **TNM: Classificação dos tumores malignos**. 5. ed. Rio de Janeiro, 1998. p. 128-136.

URBAN, C. A. et al. Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, p. 216-222, 2001a.

URBAN, C. A. et al. Ethics in sentinel node biopsy in breast cancer: an open question. **Breast J.**, Jacksonville, 2001b. No prelo.

UREN, R. F. et al. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph node. **World J. Surg.**, New York, v. 789-793, 2001.

UREN, R. F. et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 36, n. 10, p.1775-1780, 1995.

VALDES-OLMOS, R. A. et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. **J. Nucl. Med.**, New York, v. 41, n. 9, p. 1500-1506, 2001.

VAN DER ENT, F. W. C. et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 234, n. 1, p. 79-84, 2001.

VAN DER ENT, F. W. C. et al. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 25, p. 24-29, 1999.

VELANOVICH, V.; SZYMANSKI, W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 177, p. 184-187, 1999.

VERONESI, U. et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. **Eur. J. Cancer**, London, v. 31A, p. 1574-1579, 1995.

VERONESI, U. et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. **Cancer**, New York, v. 59, p. 682-687, 1987.

VERONESI, U. et al. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, London, v. 16, p. 127-133, 1990.

VERONESI, U. et al. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. **World J. Surg.**, New York, v. 25, p. 806-808, 2001.

VERONESI, U. et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 202, n. 6, p. 702-707, 1985.

VERONESI, U. et al. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. **The Breast**, St. Gallen, v. 2, p. 224-228, 1993.

VERONESI, U. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 91, n.4, p. 368-373, 1999a.

VERONESI, U. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. **Lancet**, London, v. 349, p. 1864-1867, 1997.

VERONESI, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 305, p. 6-11, 1981.

VERONESI, U. et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 35, n. 9, p. 1320-1325, 1999b.

VERONESI, U. The sentinel node and breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 86, p. 1-2, 1999.

VERONESI, U.; GOLDBIRSCH, A.; YARNOLD, J. Breast cancer. In: PECKHAM, M., PINEDO, H., VERONESI, U. (Ed.). **Oxford textbook of oncology**. New York: Oxford University Press, 1995. p. 1243-1289.

VERONESI, U.; VALAGUSSA, P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. **Cancer**, New York, v. 47, p. 170-175, 1981.

VERVERS, J. M. M. A. et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, n. 8, p. 991-999, 2001.

VIALE, G. et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. **Cancer, New York**, v. 85, n. 11, p. 2433-2438, 1999.

VOGT-HOERNER, G.; CONTESSO, G. Localisation anatomique du premier ganglion axillaire metastatique de cancer du sein (A propos de 73 observations n'ayant qu'un seul ganglion axillaire envahi.). **J. Chir.**, Paris, v. 86, n. 1-2, p. 37-42, 1968.

WADDINGTON, W. A. et al. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. **Eur. J. Nucl. Med.**, Heidelberg, v. 27, n. 4, p. 377-391, 2000.

WAGNER, J. D. et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. **Cancer**, New York, v. 89, n. 2, p. 453-462, 2000.

WATANABE, T. et al. Sentinel node biopsy with technetium-99m colloidal rhenium sulphide in patients with breast cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 88, p. 704-707, 2001.

WEAVER, D. L. et al. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n. 5, p. 1099-1107, 2000.

WEIDNER, N. et al. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 324, n. 1, p. 1-8, 1991.

WENGER, C. R.; CLARK, G. M. S-phase fraction and breast cancer – a decade of experience. **Breast Cancer Res. Treat.**, Dordrecht, v. 51, p. 255-265, 1998.

WEISER, M. R. et al. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile?. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 9, p. 651-655, 2000.

WHITE, R. E. et al. Therapeutic option and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 183, p. 575-582, 1996.

WHITTEN, T. M. et al. Axillary lymph node metastasis in stage T1a breast cancer: A pathologic review of 82 patients. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 63, n.2, p. 144-149, 1997.

WHITWORTH, P. et al. State-of-the-art lymph node staging for breast cancer in the year 2000. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 180, p. 262-267, 2000.

WOLTSCHKE-KAHR, I. et al. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. **Eur. J. Surg. Oncol.**, Oslo, v. 26, p. 313-314, 2000.

WONG, S. L. et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 136, p. 563-568, 2001a.

WONG, S. L. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. **J. Am. Coll. Surg.**, New York, v. 192, p. 684-691, 2001b.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA**, Chicago, v. 284, n. 23, p. 3043-3045, 2000.

XAVIER, N. L. et al. Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using ^{99m}Tc labeled dextran 500 and patent blue V dye. **Nucl. Med. Commun.**, London, v. 22, p. 1109-1117, 2001.

YEUNG, H. W. D. et al. Lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients: a comparison between 1-day and 2-day protocols. **J. Nucl Med.**, New York, v. 42, n. 3, p. 420-423, 2001.

ZUCALI, R. et al. Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 16, n. 4, p. 1363-1366, 1998.

ZURRIDA, S. et al. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, New York, v. 7, n. 1, p. 28-31, 2000.

OBRAS CONSULTADAS

OBRAS CONSULTADAS

KLEINBAUM, DAVID G. *Logistic regression: a self-learning text*. Springer-Verlag New York, Inc., 1994.

SOARES, JOSÉ FRANCISCO; SIQUEIRA, ARMINDA LÚCIA. **Introdução à Estatística Médica**. Belo Horizonte, MG. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. **Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos**. Reichmann e Affonso Editores. Rio de Janeiro, 1999.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos**: gráficos, 10. Curitiba, 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos**: tabelas, 9. Curitiba, 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos**: teses, dissertações, monografias e trabalhos acadêmicos, 2. Curitiba, 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos**: redação e editoração, 8. Curitiba, 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para Apresentação de Documentos Científicos**: referências, 6. Curitiba, 2000.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Cara _____, a Sra./Srta. tem o diagnóstico de câncer de mama e está sendo convidada para participar de uma pesquisa sobre a "EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA NA GAMA-CÂMERA E DO CORANTE VITAL PARA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA".

O linfonodo, "gânglio" ou "íngua" sentinela é um conceito novo no câncer de mama. Ele é o primeiro gânglio para onde drena a circulação linfática que vem do tumor da mama. Os estudos mais recentes indicam que ele é o gânglio mais importante entre todos os 15 a 40 existentes na axila, pois é o que tem as maiores chances de conter metástases.

Atualmente, a técnica para identificação deste gânglio se encontra em fase de implantação no nosso hospital. Já é empregada em outros hospitais no Brasil e no mundo, sendo aceita pela Sociedade Brasileira de Mastologia como alternativa para evitar a cirurgia do esvaziamento axilar. O nosso objetivo, com este estudo, é testar uma nova técnica, com custos mais baixos e maior facilidade de acesso no Brasil do que as outras técnicas existentes para identificação do linfonodo sentinela.

Para que esse gânglio seja encontrado durante a cirurgia com a técnica que iremos testar, é necessário passar por dois procedimentos distintos. O primeiro é realizado uma hora antes da cirurgia. A Sra./Srta. será encaminhada para fazer uma linfocintigrafia no Serviço de Medicina Nuclear do hospital, onde será injetado um corante radioativo em quatro pontos na pele sobre o tumor da mama. Esta injeção provoca pouca dor e o exame causa desconforto mínimo, pois dura cerca de 20 minutos. A dose de radioatividade é pequena, menor do que a utilizada em uma mamografia e, portanto, não oferece riscos. Não foram relatados efeitos colaterais com os materiais radioativos que empregamos (^{99m}TC -fitato e ^{99m}TC -sulfeto de antimônio).

Logo após, no centro cirúrgico, com a Sra./Srta. já anestesiada, será realizado o segundo procedimento. Será injetado na pele, nos mesmos pontos, um corante azul chamado de azul patente 2% (*Laboratoire Guerbert, Paris, France*) para corar esse gânglio e destacá-lo dos outros. A seguir, ele será ressecado e enviado para exame definitivo no Laboratório de Anatomia Patológica do hospital. O médico patologista poderá dizer, após examinar cuidadosamente este gânglio, se ele está com ou sem metástases. Existe, neste ponto, benefício para as pacientes envolvidas nessa pesquisa, pois o estudo que é feito no gânglio sentinela é mais detalhado e podem ser encontradas metástases tão pequenas, que possivelmente escapariam nos exames de rotina.

A eliminação do corante azul se faz através da urina, que fica com uma cor azulada por 24 a 48 horas. Uma palidez de pele temporária, com duração de poucas horas também pode acontecer. Em algumas pacientes a pele da mama, no local da injeção, pode ficar com uma marca azulada, que geralmente demora alguns dias e, raramente, alguns meses para desaparecer. Todos esses efeitos são reversíveis e não trazem nenhuma consequência. São muito raros os casos de alergia ao corante azul, menos do que 1 em 1000 pacientes e não foi relatado até hoje nenhum óbito.

O seu tratamento e o seu prognóstico não serão modificados pela técnica empregada aqui. A sua axila será esvaziada na cirurgia, dentro da técnica habitual e independente do resultado do linfonodo sentinela.

Os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo e não existirão gastos adicionais relacionados a esta pesquisa. Além disso, os resultados desta pesquisa serão publicados e divulgados em congressos e/ou revistas científicas especializadas assim que for concluída.

Ressaltamos que este protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora das Graças, cumprindo todas as normas internacionais e nacionais vigentes para pesquisa em seres humanos. Além disso, a recusa para participar do mesmo não implicará em nenhum prejuízo para o seu tratamento.

Eu, _____, declaro estar ciente dos termos acima e concordo em participar dessa pesquisa.

Assinatura da paciente

Dr. Cícero de A. Urban
CRM 15232 – PR

Endereço: R. Rosa Saporski nº 320, Mercês
Telefone para contato: 99772472

Curitiba _____, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE 2 - FICHA DAS PACIENTES

LINFONODO SENTINELA

Ficha Nº:

Nome:.....

Registro.....

Sexo: () M () F DN: / / Idade: anos Cor:

Médico: Data da cirurgia axilar: / /

Cirurgia mamária prévia do mesmo lado do LS: () S () N Data: / /

Diagnóstico prévio à cirurgia axilar: () Biópsia excisional

() PAAF

() Core-biopsy

() Quadrantectomia

Localização do tumor: () Mama direita () Mama esquerda

() QSE () QSI () QIE () QII () Central

Cirurgia realizada: () Patey () Quart () Esvaziamento axilar () LS

Linfocintigrafia: () S () N LS marcado com linfocintigrafia: () + () -

Tempo para marcar o LS: minutos

Efeitos colaterais da linfocintigrafia (relatar): () S:..... () N

Cintilografia do LS: () + () -

Azul Patente: () S () N LS marcado com o azul patente: () + () -

Efeitos colaterais do azul patente: () Palidez cutânea () Urina azulada () Outros (relatar)

Exame definitivo do LS: () + () -

Resultado anatomopatológico: T:mm Axila:/..... Tipo histológico:

Graduação: () I () II () III

ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS



Comissão de Ética em Pesquisa Médica
HNSG/Unidade de Neurologia Clínica

Curitiba, 16 de março de 2000

Dr. Cicero de Andrade Urban
Hospital Nossa Senhora das Graças

Prezado Senhor,

Através da presente vimos informá-lo que esta Comissão apreciou o material enviado por Vossa Senhoria, relacionado com o projeto:

"Técnica Combinada de Detecção de Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama"

Pesquisador Responsável: Dr. Rubens Silveira de Lima

Coordenador: Dr. Cicero de Andrade Urban

Supervisor: Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

Instituição: Serviço de Oncologia e Anatomia Patológica - HNSG

A Comissão houve por bem aprovar esta documentação, que esta de acordo com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Especificamente, a Comissão aprovou o Protocolo, o Consentimento Informado e os documentos anexos. Recomenda-se no entanto, que seja confeccionado uma ficha clínica para cada paciente, e que a linguagem do consentimento informado seja facilitada utilizando termos menos técnicos.

A Comissão recebeu relatórios dos seguintes membros que avaliaram o projeto: Dr. Marcos Sandmann, Dra. Lucia Cristina Manoel de Macedo e Paulo R.M. de Bittencourt.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo R.M. de Bittencourt, PhD
Coordenador da Comissão

RUA ALCIDES MUNHOZ, 433 - MERCÊS - PABX 41 335-2121 - FAX 41 335-4564
CAIXA POSTAL Nº 18522 - CEP 80810-990 - CURITIBA - PARANÁ

ANEXO 2 - COMUNICAÇÃO PESSOAL DO PROF R. UREN

Hotmail

Página 1 de 1



Hotmail®

cicerourban@hotmail.com

[Inbox](#) | [Previous Page](#)

From : Roger Uren <ruren@mail.usyd.edu.au>
To : Cicero Andrade Urban <cicerourban@hotmail.com>
Subject : Re: sentinel node
Date : Mon, 01 Oct 2001 09:11:14 -0700

Dear Dr Urban

Thank you for your note. Unfortunately there are no reprints of our World J Surgery article.

We have always used a combination of preoperative LS, Blue dye and the intra-operative gamma probe so I am interested to hear that you have achieved excellent results without the probe. Of course the original description by Morton in melanoma and Guilliano in breast cancer did not use any tracer and were blue dye only methods.

There is a probe made here in Australia by Gammasonics which is about half the price of the US probes. I can get you incontact with them if you would like.

Cheers,

Roger

"Cicero Andrade Urban" wrote:

Dear Dr Uren and Dr Thompson: I am Surgical Oncologist, working in Curitiba, a big city in the south of Brazil. I read your previous paper in 1995 (J Nucl Med, 36, 1775), about lymphoscintigraphy in breast cancer. In this paper you suggest in p. 1778 that combination with blue dye and lymphoscintigraphy may be possible to accurately locate and biopsy the sentinel node or nodes during the surgery. What is the current technique do you use in sentinel node biopsy in breast cancer? Do you have another experience with the blue dye and lymphoscintigraphy combination without the probe? Do you know if other in the world are doing the sentinel node biopsy with this combination without the probe? I am asking you about this because I am doing the sentinel node technique with this combination. I don't have the probe (because their high cost) and with this combination I have 98% of success in identification and biopsy of sentinel node in 54 breast cancer patients. If it is possible to you I also want to receive your latest paper published in World J Surg, 2001 June (from Dr Uren). Unfortunately we don't have this journal in our University' library and it will be important to analyses my results. Best regards, Cicero A Urban, MDSurgical Oncology Division Hospital Nossa Senhora das Graças Address: Rua Marechal Hermes 550 ap 12, Centro Cívico 80530-230 Curitiba, PR, Brazil. E-mail: cicerourban@hotmail.com Phone: 0055 41 99772472 Fax: 0055 41 3353300

Get your FREE download of MSN Explorer at <http://explorer.msn.com>



© 2001 Microsoft Corporation. All rights reserved. [TERMS OF USE](#) [TRUSTe Approved Privacy Statement](#)

.../getmsg?curmbox=F000000001&a=2e7dd6be6e6661cc9940cc05bcd4bae4&msg=MSG10018501/10/01

ANEXO 3

	Idade	Biópsia prévia	Cirurgia	Tamanho (mm)	Local	Lado	Histologia	GH	Linfocintigrafia	Tempo (min)	Corante vital	LS	HE	Axila	Nº linfonodos positivos	Nº linfonodos axilares
1	64	s	q	5	c	d	muc		+	20	+	2	-	nr	nr	nr
2	49	s	q	5	qse	d	cdi	3	+	15	+	2	-	-	0	27
3	37	s	q	15	qqii	e	cdi	2	+	15	+	1	-	-	0	8
4	61	n	m	10	qsi	e	cdi	3	-	nr	+	1	-	-	0	17
5	72	n	q	10	qse	d	cdi	3	+	25	+	1	+	+	3	21
6	88	n	q	15	qii	d	cdi	2	+	20	+	1	+	+	2	8
7	58	n	m	20	qie	e	cli		+	15	+	4	-	-	0	16
8	63	n	m	20	qsi	d	cdi	2	+	15	+	1	-	-	0	19
9	45	n	q	30	qse	e	cdi	2	+	10	-	1	+	+	1	14
10	40	n	q	20	qse	d	cdi	2	+	30	+	1	-	-	0	23
11	65	s	m	8	c	d	cdi	2	+	10	+	1	-	-	0	10
12	44	n	q	40	qie	d	cdi	1	+	10	+	3	+	+	3	24
13	59	n	q	10	qie	e	cli		+	20	+	1	-	-	0	21
14	59	n	q	10	qie	e	cdi	2	+	20	+	1	+	+	2	18
15	59	n	m	25	qse	d	cdi	3	+	15	+	1	-	-	0	26
16	71	n	m	27	qse	d	cdi	2	+	27	+	2	-	-	0	20
17	72	n	q	8	qqss	e	cdi	2	+	1	+	1	-	-	0	18
18	49	s	q	15	qie	e	cdi	2	+	10	-	1	-	-	0	21
19	66	n	m	10	qie	d	cdi	2	+	5	+	1	-	-	0	11
20	58	n	m	10	qqii	d	cdi	2	+	5	+	1	+	+	1	17
21	75	s	q	7	qie	e	muc		+	5	+	3	-	-	0	18
22	56	s	q	20	c	e	cli		+	5	+	1	-	-	0	18
23	75	n	m	8	qse	d	cdi	2	+	2	+	1	-	+	3	21
24	44	s	q	8	qie	e	cdi	2	+	5	+	1	-	-	0	17
25	50	n	m	8	qqee	d	cdi	2	+	5	+	2	-	-	0	20
26	35	n	m	15	qie	d	cdi	2	+	5	+	1	-	-	0	10
27	48	s	q	35	qse	e	cli		+	5	+	2	+	+	1	10
28	55	s	m	50	qsi	d	cdi	2	+	5	+	5	-	-	0	17
29	70	s	q	8	qsi	d	pap		+	4	+	5	-	-	0	18
30	47	n	m	20	qqii	e	cdi	1	+	4	+	5	-	-	0	19

31	64	n	m	15	qqii	e	Cli	3	-	5	-	0	nr	-	0	17
32	67	n	m	20	qse	d	cdi	2	+	2	+	2	-	-	0	22
33	71	n	m	30	qgee	d	cdi		+	2	+	2	-	-	0	15
34	49	n	q	10	qse	e	tub		+	5	+	1	-	-	0	22
35	51	n	m	25	qse	e	cdi	2	+	10	+	1	+	+	10	22
36	45	n	m	40	qie	d	cdi	2	+	1	+	3	-	-	0	18
37	64	n	m	20	qgee	e	cdi	2	+	2	+	1	+	+	1	23
38	47	n	m	25	qsi	e	cdi	1	+	2	+	1	-	-	0	20
39	65	n	q	10	qqii	e	cdi	2	+	2	+	1	-	-	0	15
40	52	s	q	5	c	e	cdi	2	+	5	+	2	-	-	0	18
41	53	n	m	25	qse	e	cdi	2	+	10	+	1	-	-	0	15
42	32	n	q	20	qse	e	cdi	2	+	10	+	1	-	-	0	20
43	54	n	m	20	qqss	d	cdi	2	+	5	+	3	+	+	1	20
44	46	s	q	20	qqss	d	cli		+	2	+	2	-	+	1	27
45	58	n	q	5	qqss	e	cdi	1	+	5	+	2	-	-	0	24
46	47	n	m	40	qsi	e	cdi	2	+	2	+	1	+	+	3	27
47	33	n	m	28	qqss	d	cdi	2	+	2	+	2	+	+	2	15
48	46	n	m	25	qse	e	cdi	2	+	2	+	2	-	+	3	20
49	79	n	q	15	qie	e	cdi	1	+	5	+	1	-	nr	nr	
50	43	s	m	8	c	d	cdi	2	+	2	+	1	+	+	1	25
51	66	n	m	20	qqss	d	cdi	2	+	2	+	2	-	-	0	17
52	66	n	m	20	qse	e	cdi	2	+	2	+	2	-	-	0	14
53	66	n	q	17	qgee	d	cli		+	2	-	1	+	+	1	14